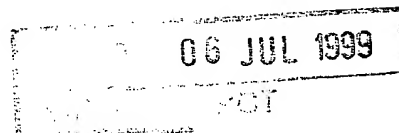


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

EP 99 / 3451

Das Forschungszentrum Borstel Zentrum für Medizin und Biowissenschaften in  
Borstel/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden  
Zellen"

am 22. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbol  
C 07 H, C 12 N und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. April 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 198 22 954.2

**UEXKÜLL & STOLBERG**

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D - 22607 HAMBURG

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

DR. ULRICH GRAF STOLBERG (- 1998)  
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER  
DR. PETER FRANCK  
DR. GEORG BOTH  
DR. ULRICH-MARIA GROSS  
DR. HELMUT von HEESCH  
DR. JOHANNES AHME  
DR. HEINZ-PETER MUTH  
DIPL.-ING. LARS MANKE  
DR. MARTIN WEBER

Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 1 - 40

23845 Borstel

(P 47646 HPM/wo  
Mai 1998

Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von  
proliferierenden Zellen

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen.

Als Antisense-Oligonukleotide werden Nukleinsäurefragmente bezeichnet, deren Sequenz komplementär zum kodierenden oder "Sense"-Strang der DNA oder einer Messenger-RNA (mRNA) ist und die somit in der Lage sind, spezifisch an diese komplementären Zielsequenzen zu binden (hybridisieren). Hierdurch ist eine selektive Beeinflussung zellulärer Prozesse möglich. Antisense-Oligonukleotide haben als Werkzeuge in der Forschung sowie als potentielle Mittel zur antiviralen und Tumorthherapie Interesse gefunden (E. Uhlmann, A. Peyman, Chemical Reviews, 90 (1990) 544-584; S. Agrawal, TIBTECH 10 (1992) 152-158) und haben zum Teil bereits das Stadium der klinischen Forschung erreicht (M.D. Matteucci, R.W. Wagner, Nature 384 (1996) 20-22).

Ki-67 ist ein zelluläres Protein, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus ( $G_1$ , S,  $G_2$  und Mitose) nicht aber während der

Ruhephase ( $G_0$ ) produziert wird. Die Ruhe- oder  $G_0$ -Phase beschreibt den Zustand, in dem die Teilungsaktivität der Zelle ruht, d.h. die Zellen die aktiven Phasen des Zellzyklusses verlassen haben und sich nicht teilen. Ki-67 ist ein humanes, nukleäres Protein, dessen Expression streng mit der Zellproliferation assoziiert ist. Spezifische Antikörper gegen das Ki-67 Protein werden in der Histopathologie zur Bestimmung des Anteils wachsender Zellen in humanen Tumoren verwendet (J. Gerdes, Seminars in Cancer Biology 1 (1990) 199-206).

Es wurde zudem gezeigt, daß durch ein 21 Basen umfassendes Ki-67 Protein Antisense-2'-Desoxyoligonukleotid die Proliferation von humanen IM-9-Zellen konzentrationsabhängig inhibiert werden kann (C. Schlüter et al., The Journal of Cell Biology, 123 (1993) 513-522). Die vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Ki-67-Proteins sowie die abgeleitete Aminosäuresequenz sind bekannt (Schlüter et al., a.a.O.). Figur 1 (SEQ ID NO 1) zeigt den sense-Strang der Ki-67 cDNA.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Antisense-Oligonukleotiden, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Beispiele solcher Krankheitszustände sind Tumoren, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen und rheumatische Erkrankungen sowie die Unterdrückung von Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Diese Aufgabe wurde durch Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide sowie deren physiologisch verträgliche Salze gelöst, die in der Lage sind, mit der für das Protein Ki-67 kodierenden mRNA zu hybridisieren.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide eine zytotoxische und nicht nur inhibierende Wirkung auf proliferierende Zellen wie beispielsweise Tumorzellen haben und den Tod der Zellen bewirken. Dieser Befund

ist insofern überraschend, als das Ki-67-Protein in nicht-prolierenden Zellen nicht nachweisbar und somit für das Überleben der Zellen offensichtlich nicht erforderlich ist.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, die bei 37 °C und bei physiologischer Salzkonzentration mit Ki-67 mRNA hybridisieren.

Besonders bevorzugt sind Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide und insbesondere Oligodesoxyribonukleotide, deren Sequenz zu der in Figur 1 (SEQ ID NO: 1) gezeigten Nukleotidsequenz des sense-Stranges der cDNA von Ki-67 komplementär ist, d.h. bei einer Kettenlänge von 10 Basen maximal 0 bis 4, vorzugsweise 0 bis 2 und ganz besonders bevorzugt keine Fehlpaarungen (mismatches) aufweist.

Als besonders wirksam erwiesen sich weiterhin Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die mit einer Nukleotidsequenz aus dem 5'-Bereich der Ki-67 mRNA hybridisieren, d.h. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide, die zu dem 5'-Bereich der in Figur 1 gezeigten Sequenz, vorzugsweise zu einem Abschnitt aus dem Bereich von Position 197 bis 2673 oder 2673 bis 9962, besonders bevorzugt 197 bis 220 komplementär sind.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Kettenlänge von 12 bis 66 Nukleotiden, besonders bevorzugt 17 bis 46 und ganz besonders bevorzugt 22 bis 46 Nukleotiden auf.

Ganz besonders bevorzugt ist die Sequenz (SEQ ID NO: 3):

(5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT)

Unmodifizierte Oligonukleotide und insbesondere unmodifizierte Oligoribonukleotide sind in hohem Maße dem nukleolytischen Abbau unterworfen und weisen daher nur eine geringe Stabilität und biologische Halbwertszeit auf. Zur Verbesserung der Membrangängigkeit und zur Erhöhung der biologischen Halbwertszeit sind die

Basen, Zucker- und/oder Phosphatreste der erfindungsgemäßen Oligonukleotide vorzugsweise modifiziert.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, bei denen eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- (MMI) und/oder Guanidingruppen ausgetauscht sind. Die Struktur dieser Gruppen ist in Figur 2 gezeigt. Besonders bevorzugt sind thiolierte Oligonukleotide, d.h. Oligonukleotide bei denen Phosphatgruppen durch Phospho-thioatgruppen ausgetauscht sind. Es können eine oder mehrere der Phosphatgruppen des Oligonukleotids modifiziert sein. Bei einer teilweisen Modifikation werden vorzugsweise endständige Gruppen modifiziert, Oligonukleotide bei denen alle Phosphatgruppen modifiziert sind, sind jedoch am meisten bevorzugt.

Bevorzugte Zuckermodifikationen umfassen den Austausch einer oder mehrerer Ribosereste des Oligonukleotids durch Hexose (Figur 2) oder durch Aminosäuren (Peptidnukleinsäure, PNA, Figur 2).

Modifikationen der Basen umfassen die Verwendung von 5-Propinyl-Uracyl, 5-Propinylcytosin und tricyclischen Cytosinanalogs Phenoxazin.

Die Synthese modifizierter Oligonukleotide sowie weitere geeignete Modifikationsmöglichkeiten sind in der Literatur beschrieben (vgl. beispielsweise E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.; M.D. Matteucci, R.W. Wagner, a.a.O.).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide durch terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidbindungen gegen einen Abbau durch Exo-Nukleasen geschützt werden (H. Seliger et al., Nucleosides & Nucleotides 10 (1-3), 469-477 (1991)).

Ferner können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide zusätzlich durch Gruppen substituiert sein, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, die *in vivo* oder *in vitro* als Reportergruppen dienen, und/oder Gruppen, die bei der Hybridisierung des Oligoribonukleotids an die Ziel-RNA diese unter Bindung oder Spaltung angreifen.

Beispielhaft für Gruppen, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, sind lipophile Reste wie Alkylreste, beispielsweise mit 1 bis 18 C-Atomen, Cholesteryl- oder Thiocholesterylgruppen (E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.) oder Konjugate, die natürliche Carriersysteme ausnutzen, wie z.B. Gallensäure oder Peptide für den entsprechenden Rezeptor (z.B. Rezeptor-vermittelte Endocytose).

Beispiele für Reportergruppen sind fluoreszierende Gruppen (z.B. Acridinyl-, Dansyl-, Fluoresceinylgruppen) oder chemilumineszierende Gruppen wie z.B. Acridiniumester-Gruppen.

Beispiele für Oligonukleotid-Konjugate, die an Nukleinsäuren binden und/oder spalten, finden sich in E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Konjugatpartner sind unter anderem Acridin, Psolarene, Chlorethylaminoaryl, Phenanthredin, Azidophenacyl, Azidoproflavin, Phenazin, Phenanthrolin/Cu, Porphyrin/Fe, Benzo[e]pyridindol, EDTA/Fe (Mergny et al., Science 256 (1992) 1681).

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Oligonukleotide erfolgt auf an sich bekannte Weise (vgl. z.B. E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Bevorzugt ist die Synthese an fester Phase unter Zuhilfenahme eines automatischen Synthesegeräts.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die erfindungsgemäßen Oligonukleotide mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen kombiniert. Die Oligonukleotide eignen sich zur systemischen, lokalen, subkutanen, intrathekalen und topischen Anwendung und zur Applikation durch Einlauf. Hierzu

können sie gelöst in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise wäßrigen Lösungen, in Form von Liposomen, als Emulsion oder in fester Form, beispielsweise als Puder oder in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die Menge der Oligonukleotide in den Arzneimitteln richtet sich nach der gewünschten Anwendung und wird vorzugsweise so eingestellt, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg Oligonukleotid pro kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 mg/kg Körpergewicht erreicht wird. Die Behandlung erfolgt vorzugsweise durch wiederholte Anwendung über einen Zeitraum von einem Tag bis 6 Wochen, in einer Dosis von vorzugsweise 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide eignen sich zur Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen, insbesondere zur Behandlung von benignen und malignen Tumoren, wie Hodentumoren, Lymphomen, Magenkarzinomen, Blasenkarzinomen, Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Sarkomen, Nierenkarzinomen, Melanomen, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen und Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Oligonukleotide ist darin zu sehen, daß sie die Behandlung von Tumoren erlauben, die gegen herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Solche Resistenzen treten bei unspezifischen Zytostatika wie beispielsweise Vinblastin oder Cisplatin entweder sekundär, d.h. nach mehrfacher Applikation auf, oder sind bei bestimmten Tumoren wie beispielsweise dem Nierenkarzinom bereits primär vorhanden.

Besonders überraschend war die Feststellung, daß die erfindungsgemäßen Oligonukleotide nicht nur das Wachstum von Zellen inhibieren, sondern auch eine cytotoxische Wirkung aufweisen, d.h. zum Absterben der behandelten Tumorzellen führen. Die zytotoxische Wirkung tritt im allgemeinen nach einer Behandlungszeit von

etwa 5 bis 12 Tagen ein. Zur vollständigen Abtötung aller proliferierenden Zellen kann eine Behandlungszeit von einigen Wochen erforderlich sein, wobei die Behandlungszeit von Zeiträumen der Nichtbehandlung unterbrochen sein kann.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

### Beispiel 1

#### Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen im Multizellsphäroid-Test

Es wurde die Wirkung erfindungsgemäßer Oligonukleotide auf Blasenkarzinomzellen der Zell-Linie RT4 an Multizellsphäroiden untersucht und mit entsprechenden sense- und missense-Strängen als Kontrolle verglichen.

Hierzu wurden auf bekannte Weise (Uhlmann und Peyman, a.a.O) 2'-Desoxyoligonukleotide mit den folgenden Sequenzen hergestellt:

start-2-anti	5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT
start-2-sense	5'-ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GT
missense	5'-AGT ACT CAG TAA CGC CTA CGG TAA G

Alle Oligonukleotide wurden, wenn nicht anders angegeben, in thiolierter Form eingesetzt, d.h. ein Sauerstoffatom der Phosphorsäurereste war durch ein Schwefelatom ersetzt.

Gemäß der Methode von Carlsson & Yuhas (J. Carlsson und J.M. Yuhas, Liquid-overlay culture of cellular spheroids, Recent Results in Cancer Research 95; 1-23, 1984) wurden Multizellsphäroide der Zell-Linie RT-4 (ATCC Nr.: HTB2) hergestellt. Nach vier Tagen zeigten die Multizellsphäroide eine kugelige Morphologie mit einer ausgeprägten, scharfen Abgrenzung. Anschließend



wurden die RT4-Multizellsphäroide in Anwesenheit von 120  $\mu\text{mol/l}$  der jeweiligen Oligonukleotide in Kulturmedien bei 37 °C, 5 %  $\text{CO}_2$  inkubiert und die Veränderung des Sphäroiddurchmessers gemessen. Die Oligonukleotide wurden direkt nach der Zeitspanne, die für das Entstehen der Sphäroide notwendig war, in das Medium gegeben. Als Negativkontrollen dienten zum einen eine Probe, der keine Oligonukleotide zugesetzt wurden (Kontrolle), zum anderen die Missense- und Sense-Oligonukleotidproben. Danach wurde der Durchmesser der Multizellsphäroide in Abständen von 2 Tagen gemessen. Pro Test wurden drei gleiche Ansätze untersucht und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse sind in Figur 3 graphisch dargestellt.

In der Kontrolle wurde eine Zunahme des Sphäroiddurchmessers auf 132 % des Ausgangswertes beobachtet, während die Zugabe des thiolierten missense-Oligonukleotids einen Wachstumsstillstand bewirkte. Die Zugabe des sense-Oligodesoxynukleotids bewirkte eine geringfügige Verringerung des Sphäroiddurchmessers auf 90 %, während das Antisense-Oligonukleotid zu einer rapiden Abnahme des Sphäroiddurchmessers bis hin zur vollständigen Auflösung des Sphäroids am 12. Tag der Inkubation führte.

Nach der Co-Inkubation der Multizellsphäroide mit Oligonukleotiden wurden diese außerdem unter Zuhilfenahme von Fluoreszenzfarbstoffen in bezug auf ihre Vitalität geprüft. Die dazu verwendeten Farbstoffe waren Fluoreszein-markiertes Dinatriumacetat (FITC-FDA) und Propidium-Iodid (PI). Jedes Multizellsphäroid wurde mit 2  $\mu\text{l}$  FITC-FDA der Konzentration 1  $\mu\text{mol/l}$  für 20 Minuten und mit 10  $\mu\text{l}$  PI (Konzentration: 20  $\mu\text{g/ml}$ ) für 10 Minuten inkubiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen lebende Zellen durch die FITC-FDA-Färbung grün, tote Zellen durch die PI-Färbung rot. Es zeigte sich eine ausgeprägte zytotoxische Reaktion der untersuchten Zellen in der Antisense-behandelten Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotid für die getestete Tumorzelllinie zytotoxisch ist und eine irreversible Zellschädigung bewirkt, die zum Tod der Zelle führt.

Um auszuschließen, daß das Lösungsmittel allein Einfluß auf das Wachstum besaß, wurden entsprechende Kontrollversuche mit dem Solvens durchgeführt (Solvent; es wurde nur das Lösungsmittel der Oligonukleotide, nicht jedoch die Oligonukleotide selbst zugesetzt), die zeigten, daß diese Einflußgröße zu vernachlässigen war (vgl. Figur 4).

## Beispiel 2

### Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen bei Mikroinjektion

Es wurde die Wirkung der in Beispiel 1 genannten Oligonukleotide auf RT4-Zellen bei direkter Injektion der Verbindungen in die Zelle untersucht. Hierzu wurden die Oligonukleotide in unmodifizierter (nicht-thiolierter Form) eingesetzt. Durch diesen Test soll einerseits die Wirksamkeit unmodifizierter Oligonukleotide gezeigt und andererseits ausgeschlossen werden, daß eine unspezifische Bindung der Oligodesoxynukleotide an Zellmembranrezeptoren für die in Beispiel 1 beschriebenen Effekte verantwortlich ist.

RT4-Zellen wurden auf speziellen Deckgläsern (CELLocate<sup>®</sup>-Deckgläser, Fa. Eppendorf) ausgesät. Bei diesen Deckgläsern erleichtert ein in der Mitte eingätztes Raster das Wiederfinden der injizierten Zellen. Vor der Aussaat der Zellen wurden die Deckgläser in Petrischalen mit einem Durchmesser von 3,5 cm plaziert und mit je 1 µl Fibronektin benetzt, das für ein besseres Anheften der Zellen sorgt. Pro Schale wurden dann  $1.5 \times 10^5$  Zellen, die vorher mittels Trypsin gelöst worden waren, in 2,5 ml supp-

lierten RPMI 1640 Medium ausgesät und bei 37 °C über Nacht im Brutschrank kultiviert.

Die Mikroinjektion wurde mit Hilfe des Transjektors 5246 und des Mikromanipulators 5171 (Firma Eppendorf) unter lichtmikroskopischer Kontrolle durchgeführt (inverses Mikroskop Typ Leitz DMIL, Firma Leica). Die Mikroinjektionskapillaren wurden mit Hilfe von Mikroloader<sup>®</sup> Pipettenspitzen (Fa. Eppendorf) mit jeweils 2,0 µl Oligonukleotidlösung (Konzentration 120 µmol/l) befüllt. Die Konzentrationseinstellung erfolgte mit steril filtriertem phosphatgepufferter Salzlösung (phosphate buffered saline, PBS). Um die Durchlässigkeit der befüllten Kapillare zu überprüfen, wurde die Clean-Funktion des Transjektors unter mikroskopischer Kontrolle eingesetzt. Bei offener Kapillare war nach dem Eintauchen in das Kulturmedium ein gleichmäßiger Ausstrom an Injektionsflüssigkeit zu beobachten. Der Injektionsdruck wurde empirisch auf 130 hPa festgelegt und nach den ersten Injektionen so korrigiert, daß die Injektion zu einer deutlichen Größenzunahme der Zelle führte, ohne sie zu zerstören. Die Injektionszeit betrug zwischen 0,3 und 0,5 Sekunden.

Für zytoplasmatische Injektionen wurde die Kapillarspitze solange an das Zytoplasma herangeführt, bis ein druckbedingter Lichtreflex an der Zelle zu beobachten war. Dann wurde die Kapillare wieder um einige µm angehoben und mittels Knopfdruck die automatische Injektionsbewegung ausgelöst. Während der Injektion konnte das Injektionslimit in 0,14 µm Schritten nach oben oder unten korrigiert werden, so daß Unebenheiten des Zelluntergrundes ausgeglichen werden konnten. Für vergleichende Untersuchungen wurden Mikroinjektionskapillaren verwendet, die in einem Arbeitsgang gezogen wurden, um bei gleichen Injektionsparametern die ausströmende Flüssigkeitsmenge pro Injektion möglichst konstant zu halten. Dennoch variierte das initiierte Volumen von Zelle zu Zelle, da sich der Injektionsdruck- und damit die zu injizierende Lösung, je nach getroffenem Bereich besser oder schlechter ausbreiten konnte. Um die Auswirkungen von Auskühlung

und pH-Verschiebung des Kulturmediums auf das Wachstumsverhalten der Zellen zu minimieren, wurde die Gesamtinjektionszeit pro Zellkulturschälchen auf 15 Minuten beschränkt.

Die Ergebnisse des Tests sind in Fig. 5 graphisch dargestellt. Es zeigte sich, daß die Injektion von Antisense-Oligonukleotiden und nachfolgende 22stündiger Inkubationszeit zu einem Verlust der Adhäsion bei ca. 70 % der Zellen zur Folge hatte. Da nur lebende Zellen am Deckglas haften bleiben, ist dieses Ergebnis mit einem Absterben von 70 % der Zellen gleichzusetzen. Die Injektion des sense- oder missense-Oligonukleotids führte lediglich bei jeweils 30 % der Zellen und die alleinige Injektion des Lösungsmittels (PBS) bei 10 % der Zellen zum Adhäsionsverlust.

### Beispiel 3

#### Wirkung auf das Wachstum von J82-Zellen

Analog zu Beispiel 1 wurde die Wirkung der Oligonukleotide auf die humane Blasen-tumorzelllinie J82 untersucht. Das thiolierte Antisense-Oligonukleotid führte in einer Konzentration von 120  $\mu\text{mol/l}$  nach 11 Tagen zu einer Abnahme des Sphäroiddurchmessers um 20 %, während der Sphäroiddurchmesser der Kontrolle im gleichen Zeitraum um etwa 30 % zunahm (Fig. 6).

# SEQUENZPROTOKOLL

## (1) ALLGEMEINE ANGABEN:

### (i) ANMELDER:

- (A) NAME: Forschungszentrum Borstel
- (B) STRASSE: Parkallee 1-40
- (C) ORT: Borstel
- (D) BUNDESLAND: Schleswig-Holstein
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D 23845

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden Zellen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 3

### (iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0; Version #1.30 (EPA)

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

### (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 12493 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS

### (ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 197..9964

### (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CTACCGGGCG GAGGTGAGCG CGGCGCCGGC TCCTCCTGCG GCGGACTTTG GGTGCGACTT	60
GACGAGCGGT GGTTCGACAA GTGGCCTTGC GGGCCGGATC GTCCCAGTGG AAGAGTTGTA	120
AATTTGCTTC TGGCCTTCCC CTACGGATTA TACCTGGCCT TCCCCTACGG ATTATACTCA	180
ACTTACTGTT TAGAAA ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GTT ACT ATC AAA	229
Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys	
1 5 10	
AGG AGC GGG GTC GAC GGT CCC CAC TTT CCC CTG AGC CTC AGC ACC TGC	277
Arg Ser Gly Val Asp Gly Pro His Phe Pro Leu Ser Leu Ser Thr Cys	
15 20 25	
TTG TTT GGA AGG GGT ATT GAA TGT GAC ATC CGT ATC CAG CTT CCT GTT	325
Leu Phe Gly Arg Gly Ile Glu Cys Asp Ile Arg Ile Gln Leu Pro Val	
30 35 40	
GTG TCA AAA CAA CAT TGC AAA GTT GAA ATC CAT GAG CAG GAG GCA ATA	373
Val Ser Lys Gln His Cys Lys Val Glu Ile His Glu Gln Glu Ala Ile	
45 50 55	

TTA CAT AAT TTC AGT TCC ACA AAT CCA ACA CAA GTA AAT GGG TCT GTT Leu His Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Thr Gln Val Asn Gly Ser Val 60 65 70 75	421
ATT GAT GAG CCT GTA CGG CTA AAA CAT GGA GAT GTA ATA ACT ATT ATT Ile Asp Glu Pro Val Arg Leu Lys His Gly Asp Val Ile Thr Ile Ile 80 85 90	469
GAT CGT TCC TTC AGG TAT GAA AAT GAA AGT CTT CAG AAT GGA AGG AAG Asp Arg Ser Phe Arg Tyr Glu Asn Glu Ser Leu Gln Asn Gly Arg Lys 95 100 105	517
TCA ACT GAA TTT CCA AGA AAA ATA CGT GAA CAG GAG CCA GCA CGT CGT Ser Thr Glu Phe Pro Arg Lys Ile Arg Glu Gln Glu Pro Ala Arg Arg 110 115 120	565
GTC TCA AGA TCT AGC TTC TCT TCT GAC CCT GAT GAG AAA GCT CAA GAT Val Ser Arg Ser Ser Phe Ser Ser Asp Pro Asp Glu Lys Ala Gln Asp 125 130 135	613
TCC AAG GCC TAT TCA AAA ATC ACT GAA GGA AAA GTT TCA GGA AAT CCT Ser Lys Ala Tyr Ser Lys Ile Thr Glu Gly Lys Val Ser Gly Asn Pro 140 145 150 155	661
CAG GTA CAT ATC AAG AAT GTC AAA GAA GAC AGT ACC GCA GAT GAC TCA Gln Val His Ile Lys Asn Val Lys Glu Asp Ser Thr Ala Asp Asp Ser 160 165 170	709
AAA GAC AGT GTT GCT CAG GGA ACA ACT AAT GTT CAT TCC TCA GAA CAT Lys Asp Ser Val Ala Gln Gly Thr Thr Asn Val His Ser Ser Glu His 175 180 185	757
GCT GGA CGT AAT GGC AGA AAT GCA GCT GAT CCC ATT TCT GGG GAT TTT Ala Gly Arg Asn Gly Arg Asn Ala Ala Asp Pro Ile Ser Gly Asp Phe 190 195 200	805
AAA GAA ATT TCC AGC GTT AAA TTA GTG AGC CGT TAT GGA GAA TTG AAG Lys Glu Ile Ser Ser Val Lys Leu Val Ser Arg Tyr Gly Glu Leu Lys 205 210 215	853
TCT GTT CCC ACT ACA CAA TGT CTT GAC AAT AGC AAA AAA AAT GAA TCT Ser Val Pro Thr Thr Gln Cys Leu Asp Asn Ser Lys Lys Asn Glu Ser 220 225 230 235	901
CCC TTT TGG AAG CTT TAT GAG TCA GTG AAG AAA GAG TTG GAT GTA AAA Pro Phe Trp Lys Leu Tyr Glu Ser Val Lys Lys Glu Leu Asp Val Lys 240 245 250	949
TCA CAA AAA GAA AAT GTC CTA CAG TAT TGT AGA AAA TCT GGA TTA CAA Ser Gln Lys Glu Asn Val Leu Gln Tyr Cys Arg Lys Ser Gly Leu Gln 255 260 265	997
ACT GAT TAC GCA ACA GAG AAA GAA AGT GCT GAT GGT TTA CAG GGG GAG Thr Asp Tyr Ala Thr Glu Lys Glu Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Glu 270 275 280	1045
ACC CAA CTG TTG GTC TCG CGT AAG TCA AGA CCA AAA TCT GGT GGG AGC Thr Gln Leu Leu Val Ser Arg Lys Ser Arg Pro Lys Ser Gly Gly Ser 285 290 295	1093
GGC CAC GCT GTG GCA GAG CCT GCT TCA CCT GAA CAA GAG CTT GAC CAG Gly His Ala Val Ala Glu Pro Ala Ser Pro Glu Gln Glu Leu Asp Gln 300 305 310 315	1141

AAC	AAG	GGG	AAG	GGA	AGA	GAC	GTG	GAG	TCT	GTT	CAG	ACT	CCC	AGC	AAG	1189
Asn	Lys	Gly	Lys	Gly	Arg	Asp	Val	Glu	Ser	Val	Gln	Thr	Pro	Ser	Lys	
				320					325					330		
GCT	GTG	GGC	GCC	AGC	TTT	CCT	CTC	TAT	GAG	CCG	GCT	AAA	ATG	AAG	ACC	1237
Ala	Val	Gly	Ala	Ser	Phe	Pro	Leu	Tyr	Glu	Pro	Ala	Lys	Met	Lys	Thr	
			335					340					345			
CCT	GTA	CAA	TAT	TCA	CAG	CAA	CAA	AAT	TCT	CCA	CAA	AAA	CAT	AAG	AAC	1285
Pro	Val	Gln	Tyr	Ser	Gln	Gln	Gln	Asn	Ser	Pro	Gln	Lys	His	Lys	Asn	
		350					355					360				
AAA	GAC	CTG	TAT	ACT	ACT	GGT	AGA	AGA	GAA	TCT	GTG	AAT	CTG	GGT	AAA	1333
Lys	Asp	Leu	Tyr	Thr	Thr	Gly	Arg	Arg	Glu	Ser	Val	Asn	Leu	Gly	Lys	
	365					370					375					
AGT	GAA	GGC	TTC	AAG	GCT	GGT	GAT	AAA	ACT	CTT	ACT	CCC	AGG	AAG	CTT	1381
Ser	Glu	Gly	Phe	Lys	Ala	Gly	Asp	Lys	Thr	Leu	Thr	Pro	Arg	Lys	Leu	
380					385					390					395	
TCA	ACT	AGA	AAT	CGA	ACA	CCA	GCT	AAA	GTT	GAA	GAT	GCA	GCT	GAC	TCT	1429
Ser	Thr	Arg	Asn	Arg	Thr	Pro	Ala	Lys	Val	Glu	Asp	Ala	Ala	Asp	Ser	
				400					405					410		
GCC	ACT	AAG	CCA	GAA	AAT	CTC	TCT	TCC	AAA	ACC	AGA	GGA	AGT	ATT	CCT	1477
Ala	Thr	Lys	Pro	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Lys	Thr	Arg	Gly	Ser	Ile	Pro	
			415					420					425			
ACA	GAT	GTG	GAA	GTT	CTG	CCT	ACG	GAA	ACT	GAA	ATT	CAC	AAT	GAG	CCA	1525
Thr	Asp	Val	Glu	Val	Leu	Pro	Thr	Glu	Thr	Glu	Ile	His	Asn	Glu	Pro	
		430					435					440				
TTT	TTA	ACT	CTG	TGG	CTC	ACT	CAA	GTT	GAG	AGG	AAG	ATC	CAA	AAG	GAT	1573
Phe	Leu	Thr	Leu	Trp	Leu	Thr	Gln	Val	Glu	Arg	Lys	Ile	Gln	Lys	Asp	
	445					450					455					
TCC	CTC	AGC	AAG	CCT	GAG	AAA	TTG	GGC	ACT	ACA	GCT	GGA	CAG	ATG	TGC	1621
Ser	Leu	Ser	Lys	Pro	Glu	Lys	Leu	Gly	Thr	Thr	Ala	Gly	Gln	Met	Cys	
460					465					470					475	
TCT	GGG	TTA	CCT	GGT	CTT	AGT	TCA	GTT	GAT	ATC	AAC	AAC	TTT	GGT	GAT	1669
Ser	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Ser	Ser	Val	Asp	Ile	Asn	Asn	Phe	Gly	Asp	
				480					485					490		
TCC	ATT	AAT	GAG	AGT	GAG	GGA	ATA	CCT	TTG	AAA	AGA	AGG	CGT	GTG	TCC	1717
Ser	Ile	Asn	Glu	Ser	Glu	Gly	Ile	Pro	Leu	Lys	Arg	Arg	Arg	Val	Ser	
			495					500					505			
TTT	GGT	GGG	CAC	CTA	AGA	CCT	GAA	CTA	TTT	GAT	GAA	AAC	TTG	CCT	CCT	1765
Phe	Gly	Gly	His	Leu	Arg	Pro	Glu	Leu	Phe	Asp	Glu	Asn	Leu	Pro	Pro	
		510					515					520				
AAT	ACG	CCT	CTC	AAA	AGG	GGA	GAA	GCC	CCA	ACC	AAA	AGA	AAG	TCT	CTG	1813
Asn	Thr	Pro	Leu	Lys	Arg	Gly	Glu	Ala	Pro	Thr	Lys	Arg	Lys	Ser	Leu	
	525					530					535					
GTA	ATG	CAC	ACT	CCA	CCT	GTC	CTG	AAG	AAA	ATC	ATC	AAG	GAA	CAG	CCT	1861
Val	Met	His	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Lys	Lys	Ile	Ile	Lys	Glu	Gln	Pro	
540					545					550					555	
CAA	CCA	TCA	GGA	AAA	CAA	GAG	TCA	GGT	TCA	GAA	ATC	CAT	GTG	GAA	GTG	1909
Gln	Pro	Ser	Gly	Lys	Gln	Glu	Ser	Gly	Ser	Glu	Ile	His	Val	Glu	Val	
				560					565					570		

AAG Lys	GCA Ala	CAA Gln	AGC Ser 575	TTG Leu	GTT Val	ATA Ile	AGC Ser	CCT Pro 580	CCA Pro	GCT Ala	CCT Pro	AGT Ser	CCT Pro 585	AGG Arg	AAA Lys	1957
ACT Thr	CCA Pro	GTT Val 590	GCC Ala	AGT Ser	GAT Asp	CAA Gln	CGC Arg 595	CGT Arg	AGG Arg	TCC Ser	TGC Cys	AAA Lys 600	ACA Thr	GCC Ala	CCT Pro	2005
GCT Ala	TCC Ser 605	AGC Ser	AGC Ser	AAA Lys	TCT Ser	CAG Gln 610	ACA Thr	GAG Glu	GTT Val	CCT Pro	AAG Lys 615	AGA Arg	GGA Gly	GGA Gly	GAA Glu	2053
AGA Arg 620	GTG Val	GCA Ala	ACC Thr	TGC Cys	CTT Leu 625	CAA Gln	AAG Lys	AGA Arg	GTG Val	TCT Ser 630	ATC Ile	AGC Ser	CGA Arg	AGT Ser	CAA Gln 635	2101
CAT His	GAT Asp	ATT Ile	TTA Leu	CAG Gln 640	ATG Met	ATA Ile	TGT Cys	TCC Ser	AAA Lys 645	AGA Arg	AGA Arg	AGT Ser	GGT Gly	GCT Ala 650	TCG Ser	2149
GAA Glu	GCA Ala	AAT Asn 655	CTG Leu	ATT Ile	GTT Val	GCA Ala	AAA Lys	TCA Ser 660	TGG Trp	GCA Ala	GAT Asp	GTA Val	GTA Val 665	AAA Lys	CTT Leu	2197
GGT Gly	GCA Ala	AAA Lys 670	CAA Gln	ACA Thr	CAA Gln	ACT Thr	AAA Lys 675	GTC Val	ATA Ile	AAA Lys	CAT His	GGT Gly 680	CCT Pro	CAA Gln	AGG Arg	2245
TCA Ser 685	ATG Met	AAC Asn	AAA Lys	AGG Arg	CAA Gln	AGA Arg 690	AGA Arg	CCT Pro	GCT Ala	ACT Thr	CCA Pro 695	AAG Lys	AAG Lys	CCT Pro	GTG Val	2293
GGC Gly 700	GAA Glu	GTT Val	CAC His	AGT Ser	CAA Gln 705	TTT Phe	AGT Ser	ACA Thr	GGC Gly 710	CAC His	GCA Ala	AAC Asn	TCT Ser	CCT Pro	TGT Cys 715	2341
ACC Thr	ATA Ile	ATA Ile	ATA Ile	GGG Gly 720	AAA Lys	GCT Ala	CAT His	ACT Thr	GAA Glu 725	AAA Lys	GTA Val	CAT His	GTG Val	CCT Pro 730	GCT Ala	2389
CGA Arg	CCC Pro	TAC Tyr 735	AGA Arg	GTG Val	CTC Leu	AAC Asn	AAC Asn	TTC Phe 740	ATT Ile	TCC Ser	AAC Asn	CAA Gln	AAA Lys 745	ATG Met	GAC Asp	2437
TTT Phe	AAG Lys 750	GAA Glu	GAT Asp	CTT Leu	TCA Ser	GGA Gly 755	ATA Ile	GCT Ala	GAA Glu	ATG Met	TTC Phe	AAG Lys 760	ACC Thr	CCA Pro	GTG Val	2485
AAG Lys 765	GAG Glu	CAA Gln	CCG Pro	CAG Gln	TTG Leu	ACA Thr 770	AGC Ser	ACA Thr	TGT Cys	CAC His	ATC Ile 775	GCT Ala	ATT Ile	TCA Ser	AAT Asn	2533
TCA Ser 780	GAG Glu	AAT Asn	TTG Leu	CTT Leu	GGA Gly 785	AAA Lys	CAG Gln	TTT Phe	CAA Gln	GGA Gly 790	ACT Thr	GAT Asp	TCA Ser	GGA Gly	GAA Glu 795	2581
GAA Glu	CCT Pro	CTG Leu	CTC Leu	CCC Pro 800	ACC Thr	TCA Ser	GAG Glu	AGT Ser	TTT Phe 805	GGA Gly	GGA Gly	AAT Asn	GTG Val	TTC Phe 810	TTC Phe	2629
AGT Ser	GCA Ala	CAG Gln	AAT Asn 815	GCA Ala	GCA Ala	AAA Lys	CAG Gln	CCA Pro 820	TCT Ser	GAT Asp	AAA Lys	TGC Cys	TCT Ser 825	GCA Ala	AGC Ser	2677



CCT	CCC	TTA	AGA	CGG	CAG	TGT	ATT	AGA	GAA	AAT	GGA	AAC	GTA	GCA	AAA	2725
Pro	Pro	Leu	Arg	Arg	Gln	Cys	Ile	Arg	Glu	Asn	Gly	Asn	Val	Ala	Lys	
		830					835					840				
ACG	CCC	AGG	AAC	ACC	TAC	AAA	ATG	ACT	TCT	CTG	GAG	ACA	AAA	ACT	TCA	2773
Thr	Pro	Arg	Asn	Thr	Tyr	Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Lys	Thr	Ser	
	845					850					855					
GAT	ACT	GAG	ACA	GAG	CCT	TCA	AAA	ACA	GTA	TCC	ACT	GTA	AAC	AGG	TCA	2821
Asp	Thr	Glu	Thr	Glu	Pro	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Thr	Val	Asn	Arg	Ser	
860					865					870					875	
GGA	AGG	TCT	ACA	GAG	TTC	AGG	AAT	ATA	CAG	AAG	CTA	CCT	GTG	GAA	AGT	2869
Gly	Arg	Ser	Thr	Glu	Phe	Arg	Asn	Ile	Gln	Lys	Leu	Pro	Val	Glu	Ser	
				880					885					890		
AAG	AGT	GAA	GAA	ACA	AAT	ACA	GAA	ATT	GTT	GAG	TGC	ATC	CTA	AAA	AGA	2917
Lys	Ser	Glu	Glu	Thr	Asn	Thr	Glu	Ile	Val	Glu	Cys	Ile	Leu	Lys	Arg	
			895					900					905			
GGT	CAG	AAG	GCA	ACA	CTA	CTA	CAA	CAA	AGG	AGA	GAA	GGA	GAG	ATG	AAG	2965
Gly	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Glu	Gly	Glu	Met	Lys	
		910					915					920				
GAA	ATA	GAA	AGA	CCT	TTT	GAG	ACA	TAT	AAG	GAA	AAT	ATT	GAA	TTA	AAA	3013
Glu	Ile	Glu	Arg	Pro	Phe	Glu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Asn	Ile	Glu	Leu	Lys	
	925					930					935					
GAA	AAC	GAT	GAA	AAG	ATG	AAA	GCA	ATG	AAG	AGA	TCA	AGA	ACT	TGG	GGG	3061
Glu	Asn	Asp	Glu	Lys	Met	Lys	Ala	Met	Lys	Arg	Ser	Arg	Thr	Trp	Gly	
940					945					950					955	
CAG	AAA	TGT	GCA	CCA	ATG	TCT	GAC	CTG	ACA	GAC	CTC	AAG	AGC	TTG	CCT	3109
Gln	Lys	Cys	Ala	Pro	Met	Ser	Asp	Leu	Thr	Asp	Leu	Lys	Ser	Leu	Pro	
				960					965					970		
GAT	ACA	GAA	CTC	ATG	AAA	GAC	ACG	GCA	CGT	GGC	CAG	AAT	CTC	CTC	CAA	3157
Asp	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Asp	Thr	Ala	Arg	Gly	Gln	Asn	Leu	Leu	Gln	
			975					980					985			
ACC	CAA	GAT	CAT	GCC	AAG	GCA	CCA	AAG	AGT	GAG	AAA	GGC	AAA	ATC	ACT	3205
Thr	Gln	Asp	His	Ala	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Glu	Lys	Gly	Lys	Ile	Thr	
		990					995					1000				
AAA	ATG	CCC	TGC	CAG	TCA	TTA	CAA	CCA	GAA	CCA	ATA	AAC	ACC	CCA	ACA	3253
Lys	Met	Pro	Cys	Gln	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Thr	Pro	Thr	
	1005					1010					1015					
CAC	ACA	AAA	CAA	CAG	TTG	AAG	GCA	TCC	CTG	GGG	AAA	GTA	GGT	GTG	AAA	3301
His	Thr	Lys	Gln	Gln	Leu	Lys	Ala	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Val	Lys	
1020					1025					1030					1035	
GAA	GAG	CTC	CTA	GCA	GTC	GGC	AAG	TTC	ACA	CGG	ACG	TCA	GGG	GAG	ACC	3349
Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Val	Gly	Lys	Phe	Thr	Arg	Thr	Ser	Gly	Glu	Thr	
				1040					1045					1050		
ACG	CAC	ACG	CAC	AGA	GAG	CCA	GCA	GGA	GAT	GGC	AAG	AGC	ATC	AGA	ACG	3397
Thr	His	Thr	His	Arg	Glu	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Lys	Ser	Ile	Arg	Thr	
			1055					1060					1065			
TTT	AAG	GAG	TCT	CCA	AAG	CAG	ATC	CTG	GAC	CCA	GCA	GCC	CGT	GTA	ACT	3445
Phe	Lys	Glu	Ser	Pro	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Arg	Val	Thr	
		1070					1075					1080				

GGA ATG AAG AAG TGG CCA AGA ACG CCT AAG GAA GAG GCC CAG TCA CTA Gly Met Lys Lys Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu 1085 1090 1095	3493
GAA GAC CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGT CCC TCT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser 1100 1105 1110 1115	3541
GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT Glu Glu Ser Met Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser 1120 1125 1130	3589
CCA CCA CCA GAA TCA GTG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AAG CAA TGG CCT Pro Pro Pro Glu Ser Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro 1135 1140 1145	3637
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAT GTA GAG GAA GAA TTC TTA GCA CTC Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu 1150 1155 1160	3685
AGG AAA CTA ACA CCA TCA GCA GGG AAA GCC ATG CTT ACG CCC AAA CCA Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro 1165 1170 1175	3733
GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATT AAA GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val 1180 1185 1190 1195	3781
CAG AAA CTG GAC CTG GCA GGA ACT TTA CCT GGC AGC AAA AGA CAG CTA Gln Lys Leu Asp Leu Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu 1200 1205 1210	3829
CAG ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe 1215 1220 1225	3877
AAA GAG CTC TTC CAG ACT CCT GGT CAC ACC GAG GAA TTA GTG GCT GCT Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala 1230 1235 1240	3925
GGT AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC GAC TCT CCA CAG TCA GAC CCA GTG Gly Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val 1245 1250 1255	3973
GAC ACC CCA ACA AGC ACA AAG CAA CGA CCC AAG AGA AGT ATC AGG AAA Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys 1260 1265 1270 1275	4021
GCA GAT GTA GAG GGA GAA CTC TTA GCG TGC AGG AAT CTA ATG CCA TCA Ala Asp Val Glu Gly Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser 1280 1285 1290	4069
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA CCA TCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys 1295 1300 1305	4117
GAC ATC ATC ATA TTT GTG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC CTG ACA Asp Ile Ile Ile Phe Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr 1310 1315 1320	4165
GAG AAC TTA ACC GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA GAG Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu 1325 1330 1335	4213

GCC CAG GCT CTG GAA GAC CTG ACT GGC TTT AAA GAG CTC TTC CAG ACC Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr 1340 1345 1350 1355	4261
CCT GGT CAT ACT GAA GAA GCA GTG GCT GCT GGC AAA ACT ACT AAA ATG Pro Gly His Thr Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met 1360 1365 1370	4309
CCC TGC GAA TCT TCT CCA CCA GAA TCA GCA GAC ACC CCA ACA AGC ACA Pro Cys Glu Ser Ser Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr 1375 1380 1385	4357
AGA AGG CAG CCC AAG ACA CCT TTG GAG AAA AGG GAC GTA CAG AAG GAG Arg Arg Gln Pro Lys Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu 1390 1395 1400	4405
CTC TCA GCC CTG AAG AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGG GAA ACC ACA CAC Leu Ser Ala Leu Lys Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His 1405 1410 1415	4453
ACA GAT AAA GTA CCA GGA GGT GAG GAT AAA AGC ATC AAC GCG TTT AGG Thr Asp Lys Val Pro Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg 1420 1425 1430 1435	4501
GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA ACT GGT AGC Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser 1440 1445 1450	4549
AAG AGG CAC CCA AAA ACT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTA GAA GAC CTG Lys Arg His Pro Lys Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu 1455 1460 1465	4597
GCT GGC TGG AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC Ala Gly Trp Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro 1470 1475 1480	4645
ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AGA TCA CAA CCA GAC Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp 1485 1490 1495	4693
CCA GTG GAC ACA CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu 1500 1505 1510 1515	4741
AGG AAA GTG GAC GTA GAA GAA GAA TTC TTC GCA CTC AGG AAA CGA ACA Arg Lys Val Asp Val Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr 1520 1525 1530	4789
CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA GCA GTA AGT GGT Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly 1535 1540 1545	4837
GAG AAA AAC ATC TAC GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC Glu Lys Asn Ile Tyr Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp 1550 1555 1560	4885
CTG ACA GAG AAC TTA ACT GGC AGC AAG AGA CGG CTA CAA ACT CCT AAG Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys 1565 1570 1575	4933
GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT AAA GAG CTC TTC Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe 1580 1585 1590 1595	4981

CAG ACA CGA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT AAC GAT AAA ACT GCC Gln Thr Arg Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala 1600 1605 1610	5029
AAA GTA GCC TGC AAA TCT TCA CAA CCA GAC CTA GAC AAA AAC CCA GCA Lys Val Ala Cys Lys Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala 1615 1620 1625	5077
AGC TCC AAG CGA CGG CTC AAG ACA TCC CTG GGG AAA GTG GGC GTG AAA Ser Ser Lys Arg Arg Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys 1630 1635 1640	5125
GAA GAG CTC CTA GCA GTT GGC AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGA GAG ACT Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr 1645 1650 1655	5173
ACA CAC ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT GGT AAG AGC ATG AAA GCA Thr His Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala 1660 1665 1670 1675	5221
TTT ATG GAG TCT CCA AAG CAG ATC TTA GAC TCA GCA GCA AGT CTA ACT Phe Met Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr 1680 1685 1690	5269
GGC AGC AAG AGG CAG CTG AGA ACT CCT AAG GGA AAG TCT GAA GTC CCT Gly Ser Lys Arg Gln Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro 1695 1700 1705	5317
GAA GAC CTG GCC GGC TTC ATC GAG CTC TTC CAG ACA CCA AGT CAC ACT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr 1710 1715 1720	5365
AAG GAA TCA ATG ACT AAT GAA AAA ACT ACC AAA GTA TCC TAC AGA GCT Lys Glu Ser Met Thr Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala 1725 1730 1735	5413
TCA CAG CCA GAC CTA GTG GAC ACC CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG CCC Ser Gln Pro Asp Leu Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro 1740 1745 1750 1755	5461
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC ACT GAA GAA GAA TTT TTA GCA TTT Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe 1760 1765 1770	5509
AGG AAA CAA ACG CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA Arg Lys Gln Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro 1775 1780 1785	5557
GCA GTA GGT GAA GAG AAA GAC ATC AAC ACG TTT TTG GGA ACT CCA GTG Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val 1790 1795 1800	5605
CAG AAA CTG GAC CAG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAT AGA CGG CTA Gln Lys Leu Asp Gln Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu 1805 1810 1815	5653
CAA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAA CTG ACT GGC TTC Gln Thr Arg Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe 1820 1825 1830 1835	5701
AGA GAG CTT TTC CAG ACA CCA TGC ACT GAT AAC CCC ACA GCT GAT GAG Arg Glu Leu Phe Gln Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu 1840 1845 1850	5749

AAA ACT ACC AAA AAA ATA CTC TGC AAA TCT CCG CAA TCA GAC CCA GCG Lys Thr Thr Lys Lys Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala 1855 1860 1865	5797
GAC ACC CCA ACA AAC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AGC CTC AAG AAA Asp Thr Pro Thr Asn Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys 1870 1875 1880	5845
GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA TTC AGG AAA CTA ACA CCA TCA Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser 1885 1890 1895	5893
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA GCA GCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys 1900 1905 1910 1915	5941
GAC ATC AAC ACA TTT GTG GGG ACT CCA GTG GAG AAA CTG GAC CTG CTA Asp Ile Asn Thr Phe Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu 1920 1925 1930	5989
GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAA GAA AAG Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys 1935 1940 1945	6037
GCC AAG GCT CTA GAA GAT CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Lys Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr 1950 1955 1960	6085
CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACC GAT GAC AAA ATC ACA GAA GTA Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val 1965 1970 1975	6133
TCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTC AAA ACC CCA ACA AGC TCC Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser 1980 1985 1990 1995	6181
AAG CAA CGA CTC AAG ATA TCC TTG GGG AAA GTA GGT GTG AAA GAA GAG Lys Gln Arg Leu Lys Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu 2000 2005 2010	6229
GTC CTA CCA GTC GGC AAG CTC ACA CAG ACG TCA GGG AAG ACC ACA CAG Val Leu Pro Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln 2015 2020 2025	6277
ACA CAC-AGA GAG ACA GCA GGA GAT GGA AAG AGC ATC AAA GCG TTT AAG Thr His Arg Glu Thr Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys 2030 2035 2040	6325
GAA TCT GCA AAG CAG ATG CTG GAC CCA GCA AAC TAT GGA ACT GGG ATG Glu Ser Ala Lys Gln Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met 2045 2050 2055	6373
GAG AGG TGG CCA AGA ACA CCT AAG GAA GAG GCC CAA TCA CTA GAA GAC Glu Arg Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp 2060 2065 2070 2075	6421
CTG GCC GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GAC CAC ACT GAG GAA Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr Glu Glu 2080 2085 2090	6469
TCA ACA ACT GAT GAC AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CCA Ser Thr Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro 2095 2100 2105	6517

CCA GAA TCA ATG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AGG AGG CGG CCC AAA ACA Pro Glu Ser Met Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr 2110 2115 2120	6565
CCT TTG GGG AAA AGG GAT ATA GTG GAA GAG CTC TCA GCC CTG AAG CAG Pro Leu Gly Lys Arg Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln 2125 2130 2135	6613
CTC ACA CAG ACC ACA CAC ACA GAC AAA GTA CCA GGA GAT GAG GAT AAA Leu Thr Gln Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys 2140 2145 2150 2155	6661
GGC ATC AAC GTG TTC AGG GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA Gly Ile Asn Val Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala 2160 2165 2170	6709
GCA AGT GTA ACT GGT AGC AAG AGG CAG CCA AGA ACT CCT AAG GGA AAA Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys 2175 2180 2185	6757
GCC CAA CCC CTA GAA GAC TTG GCT GGC TTG AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr 2190 2195 2200	6805
CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile 2205 2210 2215	6853
GCC TGC AGA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTG GGT ACC CCA ACA ATC TTC Ala Cys Arg Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe 2220 2225 2230 2235	6901
AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu 2240 2245 2250	6949
TCC TTA GCA CTC AGG AAA CGA ACA CCA TCA GTA GGG AAA GCT ATG GAC Ser Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp 2255 2260 2265	6997
ACA CCC AAA CCA GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATG AAA GCA TTT ATG Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met 2270 2275 2280	7045
GGA ACT CCA GTG CAG AAA TTG GAC CTG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser 2285 2290 2295	7093
AAA AGA TGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC Lys Arg Trp Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp 2300 2305 2310 2315	7141
CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGC ACT GAC AAG CCC Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro 2320 2325 2330	7189
ACG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA Thr Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro 2335 2340 2345	7237
GAC CCA GTG GAC ACC CCA GCA AGC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AAC Asp Pro Val Asp Thr Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn 2350 2355 2360	7285

CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA CTC AGG AAA CGA Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Arg 2365 2370 2375	7333
ACA CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG GAC ACC CCA AAA CCA GCA GTA AGT Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser 2380 2385 2390 2395	7381
GAT GAG AAA AAT ATC AAC ACA TTT GTG GAA ACT CCA GTG CAG AAA CTG Asp Glu Lys Asn Ile Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln Lys Leu 2400 2405 2410	7429
GAC CTG CTA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CAG CCA CAG ACT CCT Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro 2415 2420 2425	7477
AAG GAA AAG GCT GAG GCT CTA GAG GAC CTG GTT GGC TTC AAA GAA CTC Lys Glu Lys Ala Glu Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu 2430 2435 2440	7525
TTC CAG ACA CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAC AAA ATC Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile 2445 2450 2455	7573
ACA GAA GTA TCC TGT AAA TCT CCA CAG CCA GAG TCA TTC AAA ACC TCA Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser 2460 2465 2470 2475	7621
AGA AGC TCC AAG CAA AGG CTC AAG ATA CCC CTG GTG AAA GTG GAC ATG Arg Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met 2480 2485 2490	7669
AAA GAA GAG CCC CTA GCA GTC AGC AAG CTC ACA CGG ACA TCA GGG GAG Lys Glu Glu Pro Leu Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu 2495 2500 2505	7717
ACT ACG CAA ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT AGT AAG AGC ATC AAA Thr Thr Gln Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys 2510 2515 2520	7765
GCG TTT AAG GAG TCT CCA AAG CAG ATC CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA Ala Phe Lys Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val 2525 2530 2535	7813
ACT GGT AGC AGG AGG CAG CTG AGA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CGT GCT Thr Gly Ser Arg Arg Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala 2540 2545 2550 2555	7861
CTA GAA GAC CTG GTT GAC TTC AAA GAG CTC TTC TCA GCA CCA GGT CAC Leu Glu Asp Leu Val Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His 2560 2565 2570	7909
ACT GAA GAG TCA ATG ACT ATT GAC AAA AAC ACA AAA ATT CCC TGC AAA Thr Glu Glu Ser Met Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys 2575 2580 2585	7957
TCT CCC CCA CCA GAA CTA ACA GAC ACT GCC ACG AGC ACA AAG AGA TGC Ser Pro Pro Pro Glu Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys 2590 2595 2600	8005
CCC AAG ACA CGT CCC AGG AAA GAA GTA AAA GAG GAG CTC TCA GCA GTT Pro Lys Thr Arg Pro Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val 2605 2610 2615	8053

GAG AGG CTC ACG CAA ACA TCA GGG CAA AGC ACA CAC ACA CAC AAA GAA Glu Arg Leu Thr Gln Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu 2620 2625 2630 2635	8101
CCA GCA AGC GGT GAT GAG GGC ATC AAA GTA TTG AAG CAA CGT GCA AAG Pro Ala Ser Gly Asp Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys 2640 2645 2650	8149
AAG AAA CCA AAC CCA GTA GAA GAG GAA CCC AGC AGG AGA AGG CCA AGA Lys Lys Pro Asn Pro Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg 2655 2660 2665	8197
GCA CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC GGC TTC ACA Ala Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr 2670 2675 2680	8245
GAG CTC TCT GAA ACA TCA GGT CAC ACT CAG GAA TCA CTG ACT GCT GGC Glu Leu Ser Glu Thr Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly 2685 2690 2695	8293
AAA GCC ACT AAA ATA CCC TGC GAA TCT CCC CCA CTA GAA GTG GTA GAC Lys Ala Thr Lys Ile Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp 2700 2705 2710 2715	8341
ACC ACA GCA AGC ACA AAG AGG CAT CTC AGG ACA CGT GTG CAG AAG GTA Thr Thr Ala Ser Thr Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val 2720 2725 2730	8389
CAA GTA AAA GAA GAG CCT TCA GCA GTC AAG TTC ACA CAA ACA TCA GGG Gln Val Lys Glu Glu Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly 2735 2740 2745	8437
GAA ACC ACG GAT GCA GAC AAA GAA CCA GCA GGT GAA GAT AAA GGC ATC Glu Thr Thr Asp Ala Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile 2750 2755 2760	8485
AAA GCA TTG AAG GAA TCT GCA AAA CAG ACA CCG GCT CCA GCA GCA AGT Lys Ala Leu Lys Glu Ser Ala Lys Gln Thr Pro Ala Pro Ala Ala Ser 2765 2770 2775	8533
GTA ACT GGC AGC AGG AGA CGG CCA AGA GCA CCC AGG GAA AGT GCC CAA Val Thr Gly Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Arg Glu Ser Ala Gln 2780 2785 2790 2795	8581
GCC ATA GAA GAC CTA GCT GGC TTC AAA GAC CCA GCA GCA GGT CAC ACT Ala Ile Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Asp Pro Ala Ala Gly His Thr 2800 2805 2810	8629
GAA GAA TCA ATG ACT GAT GAC AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC AAA TCA Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser 2815 2820 2825	8677
TCA CCA GAA CTA GAA GAC ACC GCA ACA AGC TCA AAG AGA CGG CCC AGG Ser Pro Glu Leu Glu Asp Thr Ala Thr Ser Ser Lys Arg Arg Pro Arg 2830 2835 2840	8725
ACA CGT GCC CAG AAA GTA GAA GTG AAG GAG GAG CTG TTA GCA GTT GGC Thr Arg Ala Gln Lys Val Glu Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly 2845 2850 2855	8773
AAG CTC ACA CAA ACC TCA GGG GAG ACC ACG CAC ACC GAC AAA GAG CCG Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Glu Pro 2860 2865 2870 2875	8821



GTA GGT GAG GGC AAA GGC ACG AAA GCA TTT AAG CAA CCT GCA AAG CGG Val Gly Glu Gly Lys Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg 2880 2885 2890	8869
AAC GTG GAC GCA GAA GAT GTA ATT GGC AGC AGG AGA CAG CCA AGA GCA Asn Val Asp Ala Glu Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala 2895 2900 2905	8917
CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC AGC TTC CAA GAG Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu 2910 2915 2920	8965
CTC TCT CAA ACA CCA GGC CAC ACT GAG GAA CTG GCA AAT GGT GCT GCT Leu Ser Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala 2925 2930 2935	9013
GAT AGC TTT ACA AGC GCT CCA AAG CAA ACA CCT GAC AGT GGA AAA CCT Asp Ser Phe Thr Ser Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro 2940 2945 2950 2955	9061
CTA AAA ATA TCC AGA AGA GTT CTT CGG GCC CCT AAA GTA GAA CCC GTG Leu Lys Ile Ser Arg Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val 2960 2965 2970	9109
GGA GAC GTG GTA AGC ACC AGA GAC CCT GTA AAA TCA CAA AGC AAA AGC Gly Asp Val Val Ser Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser 2975 2980 2985	9157
AAC ACT TCC CTG CCC CCA CTG CCC TTC AAG AGG GGA GGT GGC AAA GAT Asn Thr Ser Leu Pro Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Gly Lys Asp 2990 2995 3000	9205
GGA AGC GTC ACG GGA ACC AAG AGG CTG CGC TGC ATG CCA GCA CCA GAG Gly Ser Val Thr Gly Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu 3005 3010 3015	9253
GAA ATT GTG GAG GAG CTG CCA GCC AGC AAG AAG CAG AGG GTT GCT CCC Glu Ile Val Glu Glu Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro 3020 3025 3030 3035	9301
AGG GCA AGA GGC AAA TCA TCC GAA CCC GTG GTC ATC ATG AAG AGA AGT Arg Ala Arg Gly Lys Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser 3040 3045 3050	9349
TTG AGG ACT TCT GCA AAA AGA ATT GAA CCT GCG GAA GAG CTG AAC AGC Leu Arg Thr Ser Ala Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser 3055 3060 3065	9397
AAC GAC ATG AAA ACC AAC AAA GAG GAA CAC AAA TTA CAA GAC TCG GTC Asn Asp Met Lys Thr Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val 3070 3075 3080	9445
CCT GAA AAT AAG GGA ATA TCC CTG CGC TCC AGA CGC CAA GAT AAG ACT Pro Glu Asn Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asp Lys Thr 3085 3090 3095	9493
GAG GCA GAA CAG CAA ATA ACT GAG GTC TTT GTA TTA GCA GAA AGA ATA Glu Ala Glu Gln Gln Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile 3100 3105 3110 3115	9541
GAA ATA AAC AGA AAT GAA AAG AAG CCC ATG AAG ACC TCC CCA GAG ATG Glu Ile Asn Arg Asn Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met 3120 3125 3130	9589

GAC ATT CAG AAT CCA GAT GAT GGA GCC CGG AAA CCC ATA CCT AGA GAC Asp Ile Gln Asn Pro Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp 3135 3140 3145	9637
AAA GTC ACT GAG AAC AAA AGG TGC TTG AGG TCT GCT AGA CAG AAT GAG Lys Val Thr Glu Asn Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu 3150 3155 3160	9685
AGC TCC CAG CCT AAG GTG GCA GAG GAG AGC GGA GGG CAG AAG AGT GCG Ser Ser Gln Pro Lys Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala 3165 3170 3175	9733
AAG GTT CTC ATG CAG AAT CAG AAA GGG AAA GGA GAA GCA GGA AAT TCA Lys Val Leu Met Gln Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser 3180 3185 3190 3195	9781
GAC TCC ATG TGC CTG AGA TCA AGA AAG ACA AAA AGC CAG CCT GCA GCA Asp Ser Met Cys Leu Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala 3200 3205 3210	9829
AGC ACT TTG GAG AGC AAA TCT GTG CAG AGA GTA ACG CGG AGT GTC AAG Ser Thr Leu Glu Ser Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys 3215 3220 3225	9877
AGG TGT GCA GAA AAT CCA AAG AAG GCT GAG GAC AAT GTG TGT GTC AAG Arg Cys Ala Glu Asn Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys 3230 3235 3240	9925
AAA ATA ACA ACC AGA AGT CAT AGG GAC AGT GAA GAT ATT TGACAGAAAA Lys Ile Thr Thr Arg Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile 3245 3250 3255	9974
ATCGAACTGG GAAAAATATA ATAAAGTTAG TTTTGTGATA AGTTCTAGTG CAGTTTTTGT	10034
CATAAATTAC AAGTGAATTC TGTAAGTAAG GCTGTCAGTC TGCTTAAGGG AAGAAAACTT	10094
TGGATTTGCT GGGTCTGAAT CGGCTTCATA AACTCCACTG GGAGCACTGC TGGGCTCCTG	10154
GACTGAGAAT AGTTGAACAC CGGGGGCTTT GTGAAGGAGT CTGGGCCAAG GTTTGCCCTC	10214
AGCTTTGCAG AATGAAGCCT TGAGGTCTGT CACCACCCAC AGCCACCCTA CAGCAGCCTT	10274
AACTGTGACA CTTGCCACAC TGTGTCGTCG TTTGTTTGCC TATGTTCTCC AGGGCACGGT	10334
GGCAGGAACA ACTATCCTCG TCTGTCCCAA CACTGAGCAG GCACTCGGTA AACACGAATG	10394
AATGGATAAG CGCACGGATG AATGGAGCTT ACAAGATCTG TCTTTCCAAT GGCCGGGGGC	10454
ATTTGGTCCC CAAATTAAGG CTATTGGACA TCTGCACAGG ACAGTCCTAT TTTTGATGTC	10514
CTTTCCTTTC TGAAAATAAA GTTTTGTGCT TTGGAGAATG ACTCGTGAGC ACATCTTTAG	10574
GGACCAAGAG TGACTTTCTG TAAGGAGTGA CTCGTGGCTT GCCTTGGTCT CTTGGGAATA	10634
CTTTTCTAAC TAGGGTTGCT CTCACCTGAG ACATTCTCCA CCCGCGGAAT CTCAGGGTCC	10694
CAGGCTGTGG GCCATCACGA CCTCAAACCTG GCTCCTAATC TCCAGCTTTC CTGTCATTGA	10754
AAGCTTCGGA AGTTTACTGG CTCTGCTCCC GCCTGTTTTT TTTCTGACTC TATCTGGCAG	10814
CCCgatGCCA CCCAGTACAG GAAGTGACAC CAGTACTCTG TAAAGCATCA TCATCCTTGG	10874
AGAGACTGAG CACTCAGCAC CTTcAGCCAC GATTTCAGGA TCGCTTCCTT GTGAGCCGCT	10934

GCCTCCGAAA	TCTCCTTTGA	AGCCCAGACA	TCTTTCTCCA	GCTTCAGACT	TGTAGATATA	10994
ACTCGTTCAT	CTTCATTTAC	TTTCCACTTT	GCCCCCTGTC	CTCTCTGTGT	TCCCCAAATC	11054
AGAGAATAGC	CCGCCATCCC	CCAGATCACC	TGTCTGGATT	CCTCCCCATT	CACCCACCTT	11114
GCCAGGTGCA	GGTGAGGATG	GTGCACCAGA	CAGGGTAGCT	GTCCCCCAAA	ATGTGCCCTG	11174
TGCGGGCAGT	GCCCTGTCTC	CACGTTTGTT	TCCCCAGTGT	CTGGCGGGGA	GCCAGGTGAC	11234
ATCATAAATA	CTTGCTGAAT	GAATGCAGAA	ATCAGCGGTA	CTGACTTGTA	CTATATTGGC	11294
TGCCATGATA	GGGTTCTCAC	AGCGTCATCC	ATGATCGTAA	GGGAGAATGA	CATTCTGCTT	11354
GAGGGAGGGA	ATAGAAAGGG	GCAGGGAGGG	GACATCTGAG	GGCTTCACAG	GGCTGCAAAG	11414
GGTACAGGGA	TTGCACCAGG	GCAGAACAGG	GGAGGGTGTT	CAAGGAAGAG	TGGCTCTTAG	11474
CAGAGGCACT	TTGGAAGGTG	TGAGGCATAA	ATGCTTCCTT	CTACGTAGGC	CAACCTCAAA	11534
ACTTTCAGTA	GGAATGTTGC	TATGATCAAG	TTGTTCTAAC	ACTTTAGACT	TAGTAGTAAT	11594
TATGAACCTC	ACATAGAAAA	ATTTTCATCCA	GCCATATGCC	TGTGGAGTGG	AATATTCTGT	11654
TTAGTAGAAA	AATCCTTTAG	AGTTCAGCTC	TAACCAGAAA	TCTTGCTGAA	GTATGTCAGC	11714
ACCTTTTCTC	ACCCTGGTAA	GTACAGTATT	TCAAGAGCAC	GCTAAGGGTG	GTTTTCATTT	11774
TACAGGGCTG	TTGATGATGG	GTTAAAAATG	TTCATTTAAG	GGCTACCCCC	GTGTTTAATA	11834
GATGAACACC	ACTTCTACAC	AACCCTCCTT	GGTACTGGGG	GAGGGAGAGA	TCTGACAAAT	11894
ACTGCCCATT	CCCCTAGGCT	GACTGGATTT	GAGAACAAAT	ACCCACCCAT	TTCCACCATG	11954
GTATGGTAAC	TTCTCTGAGC	TTCACTTTCC	AAGTGAATTT	CCATGTAATA	GGACATTCCC	12014
ATTAAATACA	AGCTGTTTTT	ACTTTTTTCGC	CTCCCAGGGC	CTGTGCGATC	TGGTCCCCCA	12074
GCCTCTCTTG	GGCTTTCTTA	CACTAACTCT	GTACCTACCA	TCTCCTGCCT	CCCTTAGGCA	12134
GGCACCTCCA	ACCACCACAC	ACTCCCTGCT	GTTTTCCCTG	CCTGGAACCT	TCCCACCAGC	12194
CCCACCAAGA	TCATTTCATC	CAGTCCTGAG	CTCAGCTTAA	GGGAGGCTTC	TTGCCTGTGG	12254
GTTCCCTCAC	CCCCATGCCT	GTCCCTCAGG	CTGGGGCAGG	TTCTTAGTTT	GCCTGGAATT	12314
GTTCTGTACC	TCTTTGTAGC	ACGTAGTGTT	GTGAAACTAA	GCCACTAATT	GAGTTTCTGG	12374
CTCCCCTCCT	GGGGTTGTAA	GTTTTGTTCA	TTCATGAGGG	CCGACTGTAT	TTCTGGTTA	12434
CTGTATCCCA	GTGACCAGCC	ACAGGAGATG	TCCAATAAAG	TATGTGATGA	AATGGTCTT	12493

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
  - (A) LÄNGE: 3256 Aminosäuren
  - (B) ART: Aminosäure
  - (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys Arg Ser Gly Val Asp

1					5					10					15				
Gly	Pro	His	Phe	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Thr	Cys	Leu	Phe	Gly	Arg	Gly				
			20					25					30						
Ile	Glu	Cys	Asp	Ile	Arg	Ile	Gln	Leu	Pro	Val	Val	Ser	Lys	Gln	His				
		35					40					45							
Cys	Lys	Val	Glu	Ile	His	Glu	Gln	Glu	Ala	Ile	Leu	His	Asn	Phe	Ser				
	50					55					60								
Ser	Thr	Asn	Pro	Thr	Gln	Val	Asn	Gly	Ser	Val	Ile	Asp	Glu	Pro	Val				
	65				70					75					80				
Arg	Leu	Lys	His	Gly	Asp	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Asp	Arg	Ser	Phe	Arg				
				85					90					95					
Tyr	Glu	Asn	Glu	Ser	Leu	Gln	Asn	Gly	Arg	Lys	Ser	Thr	Glu	Phe	Pro				
			100					105					110						
Arg	Lys	Ile	Arg	Glu	Gln	Glu	Pro	Ala	Arg	Arg	Val	Ser	Arg	Ser	Ser				
		115					120					125							
Phe	Ser	Ser	Asp	Pro	Asp	Glu	Lys	Ala	Gln	Asp	Ser	Lys	Ala	Tyr	Ser				
	130					135					140								
Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Lys	Val	Ser	Gly	Asn	Pro	Gln	Val	His	Ile	Lys				
	145				150					155					160				
Asn	Val	Lys	Glu	Asp	Ser	Thr	Ala	Asp	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Val	Ala				
			165					170						175					
Gln	Gly	Thr	Thr	Asn	Val	His	Ser	Ser	Glu	His	Ala	Gly	Arg	Asn	Gly				
			180					185					190						
Arg	Asn	Ala	Ala	Asp	Pro	Ile	Ser	Gly	Asp	Phe	Lys	Glu	Ile	Ser	Ser				
		195					200					205							
Val	Lys	Leu	Val	Ser	Arg	Tyr	Gly	Glu	Leu	Lys	Ser	Val	Pro	Thr	Thr				
	210					215					220								
Gln	Cys	Leu	Asp	Asn	Ser	Lys	Lys	Asn	Glu	Ser	Pro	Phe	Trp	Lys	Leu				
	225				230				235						240				
Tyr	Glu	Ser	Val	Lys	Lys	Glu	Leu	Asp	Val	Lys	Ser	Gln	Lys	Glu	Asn				
				245					250					255					
Val	Leu	Gln	Tyr	Cys	Arg	Lys	Ser	Gly	Leu	Gln	Thr	Asp	Tyr	Ala	Thr				
			260					265					270						
Glu	Lys	Glu	Ser	Ala	Asp	Gly	Leu	Gln	Gly	Glu	Thr	Gln	Leu	Leu	Val				
		275					280					285							
Ser	Arg	Lys	Ser	Arg	Pro	Lys	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	His	Ala	Val	Ala				
	290					295					300								
Glu	Pro	Ala	Ser	Pro	Glu	Gln	Glu	Leu	Asp	Gln	Asn	Lys	Gly	Lys	Gly				
	305				310				315						320				
Arg	Asp	Val	Glu	Ser	Val	Gln	Thr	Pro	Ser	Lys	Ala	Val	Gly	Ala	Ser				
				325					330					335					
Phe	Pro	Leu	Tyr	Glu	Pro	Ala	L												

Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn Lys Asp Leu Tyr Thr  
355 360 365

Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys Ser Glu Gly Phe Lys  
370 375 380

Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu Ser Thr Arg Asn Arg  
385 390 395 400

Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser Ala Thr Lys Pro Glu  
405 410 415

Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro Thr Asp Val Glu Val  
420 425 430

Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro Phe Leu Thr Leu Trp  
435 440 445

Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp Ser Leu Ser Lys Pro  
450 455 460

Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys Ser Gly Leu Pro Gly  
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp Ser Ile Asn Glu Ser  
485 490 495

Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser Phe Gly Gly His Leu  
500 505 510

Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro Asn Thr Pro Leu Lys  
515 520 525

Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu Val Met His Thr Pro  
530 535 540

Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro Gln Pro Ser Gly Lys  
545 550 555 560

Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val Lys Ala Gln Ser Leu  
565 570 575

Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys Thr Pro Val Ala Ser  
580 585 590

Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro Ala Ser Ser Ser Lys  
595 600 605

Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Glu Arg Val Ala Thr Cys  
610 615 620

Leu Gln Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln His Asp Ile Leu Gln  
625 630 635 640

Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Ile  
645 650 655

Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu Gly Ala Lys Gln Thr  
660 665 670

Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg Ser Met Asn Lys Arg  
675 680 685

Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val Gly Glu Val His Ser

690					695					700						
Gln	Phe	Ser	Thr	Gly	His	Ala	Asn	Ser	Pro	Cys	Thr	Ile	Ile	Ile	Gly	
705					710					715					720	
Lys	Ala	His	Thr	Glu	Lys	Val	His	Val	Pro	Ala	Arg	Pro	Tyr	Arg	Val	
				725					730					735		
Leu	Asn	Asn	Phe	Ile	Ser	Asn	Gln	Lys	Met	Asp	Phe	Lys	Glu	Asp	Leu	
			740					745					750			
Ser	Gly	Ile	Ala	Glu	Met	Phe	Lys	Thr	Pro	Val	Lys	Glu	Gln	Pro	Gln	
		755					760					765				
Leu	Thr	Ser	Thr	Cys	His	Ile	Ala	Ile	Ser	Asn	Ser	Glu	Asn	Leu	Leu	
						775					780					
Gly	Lys	Gln	Phe	Gln	Gly	Thr	Asp	Ser	Gly	Glu	Glu	Pro	Leu	Leu	Pro	
785					790					795					800	
Thr	Ser	Glu	Ser	Phe	Gly	Gly	Asn	Val	Phe	Phe	Ser	Ala	Gln	Asn	Ala	
				805					810					815		
Ala	Lys	Gln	Pro	Ser	Asp	Lys	Cys	Ser	Ala	Ser	Pro	Pro	Leu	Arg	Arg	
			820					825					830			
Gln	Cys	Ile	Arg	Glu	Asn	Gly	Asn	Val	Ala	Lys	Thr	Pro	Arg	Asn	Thr	
		835					840					845				
Tyr	Lys	Met	Thr	Ser	Leu	Glu	Thr	Lys	Thr	Ser	Asp	Thr	Glu	Thr	Glu	
	850					855					860					
Pro	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Thr	Val	Asn	Arg	Ser	Gly	Arg	Ser	Thr	Glu	
					870					875					880	
Phe	Arg	Asn	Ile	Gln	Lys	Leu	Pro	Val	Glu	Ser	Lys	Ser	Glu	Glu	Thr	
				885					890					895		
Asn	Thr	Glu	Ile	Val	Glu	Cys	Ile	Leu	Lys	Arg	Gly	Gln	Lys	Ala	Thr	
			900					905					910			
Leu	Leu	Gln	Gln	Arg	Arg	Glu	Gly	Glu	Met	Lys	Glu	Ile	Glu	Arg	Pro	
		915					920					925				
Phe	Glu	Thr	Tyr	Lys	Glu	Asn	Ile	Glu	Leu	Lys	Glu	Asn	Asp	Glu	Lys	
	930					935					940					
Met	Lys	Ala	Met	Lys	Arg	Ser	Arg	Thr	Trp	Gly	Gln	Lys	Cys	Ala	Pro	
					950					955					960	
Met	Ser	Asp	Leu	Thr	Asp	Leu	Lys	Ser	Leu	Pro	Asp	Thr	Glu	Leu	Met	
				965					970					975		
Lys	Asp	Thr	Ala	Arg	Gly	Gln	Asn	Leu	Gln	Thr	Gln	Asp	His	Ala		
			980				985					990				
Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Glu	Lys	Gly	Lys	Ile	Thr	Lys	Met	Pro	Cys	Gln	
		995					1000					1005				
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Pro	Ile	Asn	Thr	Pro	Thr	His	Thr	Lys	Gln	Gln	
		1010				1015					1020					
Leu	Lys	Ala	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	
					1030					1035					1040	

Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Arg  
1045 1050 1055

Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr Phe Lys Glu Ser Pro  
1060 1065 1070

Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr Gly Met Lys Lys Trp  
1075 1080 1085

Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly  
1090 1095 1100

Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser Glu Glu Ser Met Thr  
1105 1110 1115 1120

Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser  
1125 1130 1135

Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1140 1145 1150

Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Leu Thr Pro  
1155 1160 1165

Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu  
1170 1175 1180

Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu  
1185 1190 1195 1200

Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu Gln Thr Pro Lys Glu  
1205 1210 1215

Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln  
1220 1225 1230

Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys  
1235 1240 1245

Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser  
1250 1255 1260

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys Ala Asp Val Glu Gly  
1265 1270 1275 1280

Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1285 1290 1295

His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Ile Ile Phe  
1300 1305 1310

Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly  
1315 1320 1325

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ala Leu Glu  
1330 1335 1340

Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1345 1350 1355 1360

Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met Pro Cys Glu Ser Ser  
1365 1370 1375

Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Gln Pro Lys

1380	1385	1390
Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu Leu Ser Ala Leu Lys 1395 1400 1405		
Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro 1410 1415 1420		
Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln 1425 1430 1435 1440		
Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg His Pro Lys 1445 1450 1455		
Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Trp Lys Glu 1460 1465 1470		
Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys 1475 1480 1485		
Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr Pro 1490 1495 1500		
Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Val Asp Val 1505 1510 1515 1520		
Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly Lys 1525 1530 1535		
Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly Glu Lys Asn Ile Tyr 1540 1545 1550		
Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu 1555 1560 1565		
Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala 1570 1575 1580		
Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Arg Gly His 1585 1590 1595 1600		
Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala Lys Val Ala Cys Lys 1605 1610 1615		
Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala Ser Ser Lys Arg Arg 1620 1625 1630		
Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala 1635 1640 1645		
Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Thr 1650 1655 1660		
Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala Phe Met Glu Ser Pro 1665 1670 1675 1680		
Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr Gly Ser Lys Arg Gln 1685 1690 1695		
Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro Glu Asp Leu Ala Gly 1700 1705 1710		
Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr Lys Glu Ser Met Thr 1715 1720 1725		



Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gln Pro Asp Leu  
1730 1735 1740

Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1745 1750 1755 1760

Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Gln Thr Pro  
1765 1770 1775

Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Gly Glu Glu  
1780 1785 1790

Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Gln  
1795 1800 1805

Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu Gln Thr Arg Lys Glu  
1810 1815 1820

Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe Arg Glu Leu Phe Gln  
1825 1830 1835 1840

Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu Lys Thr Thr Lys Lys  
1845 1850 1855

Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala Asp Thr Pro Thr Asn  
1860 1865 1870

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys Ala Asp Val Glu Glu  
1875 1880 1885

Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1890 1895 1900

His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe  
1905 1910 1915 1920

Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly  
1925 1930 1935

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Lys Ala Leu Glu  
1940 1945 1950

Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1955 1960 1965

Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro  
1970 1975 1980

Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys  
1985 1990 1995 2000

Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Val Leu Pro Val Gly  
2005 2010 2015

Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln Thr His Arg Glu Thr  
2020 2025 2030

Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser Ala Lys Gln  
2035 2040 2045

Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met Glu Arg Trp Pro Arg  
2050 2055 2060

Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys

2065		2070		2075		2080
Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr		Glu Glu Ser Thr Thr Asp Asp				
	2085		2090			2095
Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser Met Asp						
	2100		2105			2110
Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr Pro Leu Gly Lys Arg						
	2115		2120			2125
Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln Leu Thr Gln Thr Thr						
	2130		2135			2140
His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys Gly Ile Asn Val Phe						
	2145		2150			2155
Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly						
	2165		2170			2175
Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ala Gln Pro Leu Glu						
	2180		2185			2190
Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp						
	2195		2200			2205
Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Pro						
	2210		2215			2220
Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe Lys Pro Gln Ser Lys						
	2225		2230			2235
Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu Ser Leu Ala Leu Arg						
	2245		2250			2255
Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala						
	2260		2265			2270
Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln						
	2275		2280			2285
Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Trp Pro Gln						
	2290		2295			2300
Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys						
	2305		2310			2315
Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro Thr Thr Asp Glu Lys						
	2325		2330			2335
Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr						
	2340		2345			2350
Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn Leu Arg Lys Ala Asp						
	2355		2360			2365
Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly						
	2370		2375			2380
Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Asp Glu Lys Asn Ile						
	2385		2390			2395
Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn						
	2405		2410			2415

Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Glu  
 2420 2425 2430  
 Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly  
 2435 2440 2445  
 His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys  
 2450 2455 2460  
 Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser Arg Ser Ser Lys Gln  
 2465 2470 2475 2480  
 Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met Lys Glu Glu Pro Leu  
 2485 2490 2495  
 Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr Gln Thr His  
 2500 2505 2510  
 Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser  
 2515 2520 2525  
 Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg Arg  
 2530 2535 2540  
 Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala Leu Glu Asp Leu Val  
 2545 2550 2555 2560  
 Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met  
 2565 2570 2575  
 Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu  
 2580 2585 2590  
 Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys Pro Lys Thr Arg Pro  
 2595 2600 2605  
 Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Thr Gln  
 2610 2615 2620  
 Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu Pro Ala Ser Gly Asp  
 2625 2630 2635 2640  
 Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys Lys Lys Pro Asn Pro  
 2645 2650 2655  
 Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Arg Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys  
 2660 2665 2670  
 Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr Glu Leu Ser Glu Thr  
 2675 2680 2685  
 Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly Lys Ala Thr Lys Ile  
 2690 2695 2700  
 Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp Thr Thr Ala Ser Thr  
 2705 2710 2715 2720  
 Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val Gln Val Lys Glu Glu  
 2725 2730 2735  
 Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr Asp Ala  
 2740 2745 2750  
 Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile Lys Ala Leu Lys Glu

2755	2760	2765
Ser Ala Lys Gln Thr Pro 2770	Ala Pro Ala Ala 2775	Ser Val Thr Gly Ser Arg 2780
Arg Arg Pro Arg Ala 2785	Pro Arg Glu Ser Ala 2790	Gln Ala Ile Glu Asp Leu 2795 2800
Ala Gly Phe Lys 2805	Asp Pro Ala Ala Gly 2810	His Thr Glu Glu Ser Met Thr 2815
Asp Asp Lys Thr Thr 2820	Lys Ile Pro Cys Lys 2825	Ser Ser Pro Glu Leu Glu 2830
Asp Thr Ala Thr Ser Ser 2835	Lys Arg Arg Pro Arg 2840	Thr Arg Ala Gln Lys 2845
Val Glu Val Lys Glu Glu 2850	Leu Leu Ala Val Gly 2855	Lys Leu Thr Gln Thr 2860
Ser Gly Glu Thr Thr 2865	His Thr Asp Lys Glu 2870	Pro Val Gly Glu Gly Lys 2875 2880
Gly Thr Lys Ala Phe 2885	Lys Gln Pro Ala Lys 2890	Arg Asn Val Asp Ala Glu 2895
Asp Val Ile Gly Ser Arg 2900	Arg Gln Pro Arg Ala 2905	Pro Lys Glu Lys Ala 2910
Gln Pro Leu Glu Asp Leu 2915	Ala Ser Phe Gln Glu 2920	Leu Ser Gln Thr Pro 2925
Gly His Thr Glu Glu Leu 2930	Ala Asn Gly Ala Ala 2935	Asp Ser Phe Thr Ser 2940
Ala Pro Lys Gln Thr 2945	Pro Asp Ser Gly Lys 2950	Pro Leu Lys Ile Ser Arg 2955 2960
Arg Val Leu Arg Ala 2965	Pro Lys Val Glu Pro 2970	Val Gly Asp Val Val Ser 2975
Thr Arg Asp Pro Val 2980	Lys Ser Gln Ser Lys 2985	Ser Asn Thr Ser Leu Pro 2990
Pro Leu Pro Phe Lys Arg 2995	Gly Gly Gly Lys Asp 3000	Gly Ser Val Thr Gly 3005
Thr Lys Arg Leu Arg Cys 3010	Met Pro Ala Pro Glu 3015	Glu Ile Val Glu Glu 3020
Leu Pro Ala Ser Lys 3025	Lys Gln Arg Val Ala 3030	Pro Arg Ala Arg Gly Lys 3035 3040
Ser Ser Glu Pro Val 3045	Val Ile Met Lys Arg 3050	Ser Leu Arg Thr Ser Ala 3055
Lys Arg Ile Glu Pro Ala 3060	Glu Glu Leu Asn Ser 3065	Asn Asp Met Lys Thr 3070
Asn Lys Glu Glu His Lys 3075	Leu Gln Asp Ser Val 3080	Pro Glu Asn Lys Gly 3085
Ile Ser Leu Arg Ser Arg 3090	Arg Gln Asp Lys Thr 3095	Glu Ala Glu Gln Gln 3100

Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile Glu Ile Asn Arg Asn  
 3105 3110 3115 3120  
 Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met Asp Ile Gln Asn Pro  
 3125 3130 3135  
 Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp Lys Val Thr Glu Asn  
 3140 3145 3150  
 Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu Ser Ser Gln Pro Lys  
 3155 3160 3165  
 Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala Lys Val Leu Met Gln  
 3170 3175 3180  
 Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser Asp Ser Met Cys Leu  
 3185 3190 3195 3200  
 Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
 3205 3210 3215  
 Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys Arg Cys Ala Glu Asn  
 3220 3225 3230  
 Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys Lys Ile Thr Thr Arg  
 3235 3240 3245  
 Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile  
 3250 3255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(A) BESCHREIBUNG: /desc = "synthetisches  
 Oligonukleotid"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ACCAGGCGTC TCGTGGGCCA CAT

### Patentansprüche

1. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid, dadurch gekennzeichnet, daß es in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert sowie dessen physiologisch verträglichen Salze.
2. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
3. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu dem Abschnitt von Position 197 bis 9962 der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
4. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es 12 bis 66 Nukleotide enthält.
5. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 17 bis 46 Nukleotide enthält.
6. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Sequenz (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT) aufweist.
7. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- und/oder Guanidingruppe(n) ausgetauscht sind.

8. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es eine terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidverknüpfung aufweist.
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Oligoribo- und/oder Oligodesoxyribonukleotid, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder einem physiologisch verträglichen Salzes davon, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Oligonukleotid-Menge so eingestellt ist, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht erzielt wird.
11. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
12. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Behandlung von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Die Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide sind dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das zellzyklusassoziierte Protein Ki-67 kodiert.



Figur 1

Vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Proteins Ki-67  
sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz des Proteins

CTACCGGGCGAGGTGAGCGGGCGGGCTCTCTCTGCGGGGACTTTGGGTGGACTT	60	TACCATAATAATAGGGAAGCTCATCTGAAAAAGTACATGTGCTGCTGACCCCTACAG	2400
GACGAGCGGTGGTTCGCAAGTGGCTTCCGGGCGGATCTCCAGTGGAGAGTTGTA	120	T I I I G K A H T E K V H V P A R P Y R	1235
AATTGCTCTTGGCTTCCCTACGGATTACGCTTCCCTACGGATTACTCA	180	AGTGCTCAACAACCTTATTTCAACCAAAAAATGGACTTTAAGGAAGATCTTTGAGGAT	2460
[-DIRECT REPEAT BOX 1 -][-DIRECT REPEAT BOX 2 -]		V L N H P I S N Q K H D F K E D L S G I	755
ACTTACTGTTTAAAGTGTGGCCGAGAGCGCTGTTACTATCAAAAGGAGCGGGGT	240	AGCTGAAATGTTCAAGACCCAGTGAAGGAGCAACCCAGCTTGCAAGCACATGTACAT	2520
M M P T R R L V T I K R S G V	15	A E H F K T P V K E Q P Q L T S T C H I	775
CGAGGTCCTCCACTTCCCTGAGCTTACGACCTGCTTGTGGAAGGGGTATTGAATG	300	CGCTATTTCAAATTCAGAGAAATTTGCTTGAAGAACTTTCAAGGAACATGATCAGGAGA	2580
D G P H F P L S L S T C L F G R G I E C	35	T K T S D T E T E P S K T E F P R K I	795
TGACATCCGATCCAGCTTCTGTTGTGCAAAACACATTCGAAAATTCGAATCCATGA	360	AGAAGCTCTGCTCCCGACCTCAGAGAGTTTGGAGGAAATGTGTTCTTCAGTGCACAGAA	2640
D I R I Q L P V V S K Q M C K I E I N E	55	E P L L P T S S E S P G Q H V F P S A Q N	815
CGAGGAGGCAATATTACATAATTCAGTTCACAAATTCACACAACTAAATGGGTCTGT	420	BEGIN OF THE LARGE EXON 13 [---->	
Q E A I L H N F E S T H P T Q V N G S V	75	TGCAGCAAAACAGCCATCTGATAAATGCTCTGCAAGCGCTTCCCTTAAGACGGCAGTGAT	2700
TATTGATGAGCTGTACGGCTAAACATGGAGATGTAATACTATTATTGATGCTTCTT	480	A A K Q P S D K C S A S P P L R R Q C I	835
I D E P V R L R H G D V I T I I D R S C F	95	TAGAGAAATGGAAGCTAGCAAAACGCCAGGAACACTACAAAATGACTTCTCTGGA	2760
CAGGTATGAAATGAAAGTCTTCAGAAAGGAAGTCAACTGAAATTTCCAGAAAAAT	540	R E N G N V A K T P R N T Y K M T S L E	855
R Y E N E S L Q N G R K S T E F P P R K I	115	GACAAAAAATTCAGATCTGAGCAGAGGCTTCAAAAACAGTATCCATGTAAACAGGTC	2820
ACGTGAACAGGAGCCAGCAGCTGCTGTCTCAAGATCTAGCTTCTCTTTCAGCTGATGA	600	T K T S D T E T E P S K T E F P R K I	875
R E Q E P A R R V S R S S F S S D P D E	135	AGGAAGGTCTACAGAGTTCAGGAATATACAGAACTACCTTGTGGAAGTAAAGTGAAGA	2880
[---->		G R S T E F R H I Q K L P V E S K S E	895
GAAAGCTCAAGATTCGCAAGCTTATTCAAAACTCAAGGAAAGTTTCAGGAAATCC	660	AACAATACAGAAATTTGAGTGATCTTCAAAAAGAGCTCAGAAAGGCACTACTACA	2940
K A Q D S K A Y S K I T E G K V S G N P	155	T N T E I V E C I L K R Q Q K A T L L Q	915
BEGIN OF EXON 7 (EXCLUDED IN THE SHORT TYPE cDNA) [---->		ACAAGGAGAGAGGAGAGATGAAGGAAATAGAAAGACCTTTTGAGACATATAAGGAAAA	3000
TCAGGTACATATCAAGATGTCAAGAGAGCAGTACCGCAGATGACTCAAAAGCAGTGT	720	Q R R E G E N K E I E R P P E T Y K E N	935
Q V H I K N V K E D S T A D D S K D S V	175	TATTGAATTAAGAAAAAGATGAAAGATGAAAGCAATCAAGAGATCAAGAACTTGGG	3060
TGCTCAGGAACTAATGTTCTTCTCAAGATCTGCTGACSTAAATGCGAGAAATGC	780	I E L K E W D E K H K A N K R S R T W G	955
A Q G T T H V N S S E H A G R N G R N A	195	CGAGAAATGCAACCAATGCTGACCTGACAGACCTCAAGAGCTTGGCTGATACAGAACT	3120
AGCTGATCCATTTCTGGGGAATTTAAAGAAATTTCCAGCTTAAATTAAGTACGCTTA	840	Q K C A P M S D L T D L K S L P D T E L	975
A D P I S G D P F K E I S S V K L V S R Y	215	CATGAAGACAGCGCAGCTGGCCAGAACTCTCTCAAAACCAAGATATGCCAAGGCCAC	3180
TGGAGAAATGAAGTCTGTTCCCTACACAAATGCTTTCAGAAATAGCAAAAAATGAATC	900	M K D T A R G Q H N L Q T Q D H A K A P	995
G E L K S V T T Q C L D N S K K H E S	235	AAAGAGTGAGAAAGGCAAAATCACTAAATGCTTCCAGTCTATTACAAACAGCAACCAAT	3240
TCCTTTTGGAGATTTATGAGTCAAGAAAGAGTGGATGTAATTCACAAAAAGTA	960	K S E K G K I T K M P Q S L Q P E F I	1015
P F W K L Y E S V R K E L D V S Q R E	255	[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 1 [---->	
AAATGCTCTACAGTATTGTAGAAATTCGATACAACTGATTACGCAACAGAGAAAGA	1020	AAACACCCCAACACACAAAAACAGCTTGAAGGATCTCTGGGGAGATGAGTGTAA	3300
N V L Q Y C R K R S G L Q T D Y A T E K E	275	N T P T H T K Q Q L K A S L G K V G V K	1035
AAATGCTCTACAGTATTGTAGAAATTCGATACAACTGATTACGCAACAGAGAAAGA	1080	AGAAGGCTCTTACAGCTGGCAAGTTTACACAGGAGCTCAGGGAGGACACGACGCA	3360
S A D G L Q G E T Q C L L V S R K S R P K	295	E E L L A V G K F T R T S G E T T H T N	1055
ATCTGGTGGAGCGGCGACGCTGTGGCAGAGCTGCTTCACTGAAACAGAGCTTGACCA	1140	CAGAGAGGAGAGAGATGGCAAGGACATCAGAACTTTAAGGAGTCTCAAAAGCAGAT	3420
S G G S L G H A V A E P A S P E Q E L D Q	315	R E P A G D G K S I R T P K E S P K Q I	1075
GAAACAGGGAAGGGAAGAGAGCTGGAGCTGTTTCAAGCTCCAGCAAGGCTTGGGGCG	1200	CCTGGAGCCAGCAGCGCTGTAACTGGAATGAAGAGTGGCCAGAAAGCTTAAAGGAAGA	3480
N K G K G R D V E S V Q T P S K A V A G A	335	L D P A A R V T G N K K W P F R T P K E S	1095
CAGCTGCTCTCTATGAGCGCGCTTAAATGAAGACCCCTGTACAAATTCACAGCAACA	1260	GGCCCTCACTAGAAAGACCTGGCTGGCTTCAAAAGAGCTCTTCAGAGCAGCGGCTCCCT	3540
S P F L Y E S P A K M K T P V Q Y S Q Q Q	355	A Q S L E D L A G F K E L F Q T P G P S	1115
AAATGCTCTCAAAAAACATAAGAACAGAGCTGTATCTACTGGTAGAAGAGAAATCTGT	1320	[----> "Ki-67 MOTIF" N° 1 [---->	
N S P Q K N R N K D L Y T Q G R R E S V	375	TGAGGAATCAATGACTGATGAGAAACACTACCAAAATAGCTGCAAAATCTCCACCACCA	3600
GAAATCTGGTAAAGTGAAGGCTTCAAGGCTGTTGATAAATCTTACTCCAGGAAGCT	1380	E S S H T D E K E T T K A C K S P P E	1135
N L G K E G F K A G D K T L T P R K L	395	[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 2 [---->	
TTCAACTGAAATCGAACAGCAGCTTAAAGTGAAGTCAAGCTGACTTGCCTAAGCC	1440	ATCAGTGGACCTTCAACAGCAAGCAATGGCTGAGAGAGTCTCAGGAAGAGCAGA	3660
S T R N R T P A K V E D A A D S A T K P	415	S V D T P T S T K Q W P K R S L R K A D	1155
AGAAATCTCTCTTCAAAACAGAGAGATTTCTTACAGATGTGGAAGTTCTGCTAC	1500	TGTAGAGGAAGAAATCTTACAGCTCAGGAAACTAACACCATCAGCAGGGAAGCCATGCT	3720
E N L S S I P T D V E V L P T	435	V E E S E P L A L R K L T P S A G K A M L	1175
GGAAATCGAAATTCAGAAATGAGCTTTTAACTCTGTTGGCTCACTCAAGTTGAGAGGA	1560	TACGCCCAACAGCAGGAGGATGAGAAAGACATTAAGCAATTTATGGAACTTCAGT	3780
E T E I H N E P F L T L T L Q V E R K	455	P K P A G G D S K D I K A F H G T P V	1195
GATCCAAAAAGATTCCTCAGCAAGCTTGAGAAATGGGCACTACAGCTGGACAGATGTG	1620	CGCAAACTGGACCTGGCAGGAATTTACCTGGCAGCAAAAGACAGCTACAGACTCTAA	3840
I Q K D S L S K P R K L G T T A G Q M C	475	L D L D L A G T L P G S K R Q L Q T P K	1215
CTCTGGGTACCTGGCTTACCTGATATCAACAACTTGGTATTCATTAATGA	1680	GGAAAAAGGCGGCTCTAGAAAGCTTGGCTGGCTTAAAGAGCTTTCAGAGCTTGGG	3900
S G L S S V D I N H F G D S I N E	495	E K A Q A L E D L A G F K E L F Q T P G	1235
GAGTGAGGGAATACCTTTGAAGAGAGCGGTGTGCTTGGTGGGCACTTAAGACCTGA	1740	[----> "Ki-67 MOTIF" N° 2 [---->	
S E G I P L R R R V S P G G H L R P E	515	TCACACGAGGAATTTAGTGGCTGGTGAAGCACTTAAATACCTTCCAGCTCTCCAGA	3960
ACTATTGATGAAATCTTGGCTTCAATACGCTCTCAAAAGGGGAGAGGCCCAACAA	1800	H T E S L V A A G K T T K I P C D S P Q	1255
L F D E N L P P N T P L R K R G E A P T K	535	[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 3 [---->	
AAGAAAGTCTGGAATGACACTCCAGCTGCTGGAAGAAATATCAAGGAACAGCC	1860	GTCACAGCCAGTGGACACCCCAAGCAGCAAGAGCAGCCCAAGGAAGATTCAGGAA	4020
R K S L V N H T P P V L K K I I K E Q P	555	S D P V D T P T S T K Q R P K R S I R K	1275
[----> BI-PARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE [---->		AGCAGATGTAGAGGAGAACTCTTACGCTGAGGAACTAATGCCATCAGCAGGCAAGC	4080
TCAACATCAGGAAACAGAGCTCAGGTGAGAAATCCATGTGAAGTGAAGGACAAAG	1920	A D V E G E L L A C A R H L H P S A G K A	1295
Q P S G K Q S G S E I N V E V K A Q C	575	CATGCAACAGCTTAAACCATCAGTAGGTGAAGAGAAAGACATCATATTTTGGGAAC	4140
CTTGGTTAAGCCCTTCAGCTCTAGTCTAGGAAATCTCAGTTCGAGTGATCAAGC	1980	H N T P K P S V G E E K D I I I F V G T	1315
L V I S P P A P F S P R K T P V A S D Q R	595	TCAGCTGCAAGAACTGGACCTGACAGAGAACTTAACCGGACGAGAGAGCGGCCACAAAC	4200
CCGTAGTCTGCAAAACAGCCCTGCTTCCAGCAGCAAACTCAGACAGAGGTCTCTAA	2040	P V Q K L D L T E L T G S K R R F P Q	1335
R R S C K T A P A S S S K S Q T E V P K	615	TCCTAAGGAAGAGGCGGAGCTTGAAGACCTTGAAGCTTTTAAAGAGCTTCTTCAGAG	4260
GAGAGGAGGAGAAAGAGTGGCAACCTGCTTCAAAAGAGAGTGTCTTACGCGGAAGTCA	2100	P R E A Q A L E D L T G F R L Q T	1355
R G G G C T L Q K R V A S I S R S Q	635	CCCTGGCTACTAGGAAGAGCAGTGGCTGGCTGGCTGAGCAAACTTCTAAATGCTTGAATC	4320
ACATGATATTTCACAGATGATATGTTCCAAAGAGAAAGTGGTCTTGGGAAGCAATCT	2160	P G H T S E A V A A G K T T K M P C E S	1375
H D I L Q N I C S K R R S G A S E A W L	655	[----> BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 4 [---->	
GATTGTGCAAAATCAATGGCAGATGTAGTAAACTTGGTCAAAACAAACACAACTAA	2220	GGAGAAAGGACGTACAGAGAGGCTTCAAGCTTGAAGAGCTTCAACAGACATCAGG	4440
I V A K S W A D V V K L G A K Q T Q T K	675	E K R D V Q A K K E L T Q T S G	1415
AGTCATAAACATGCTCTCAAGGCTCAATCAACAAAGGCAAGAGAGAGCTCTCTACTCC	2280	GGAAACACACACACAGATAAAGTACAGGAGGTGAGGATAAAGCATCAAGCGGTTTAA	4500
V I A H G P Q R S H N K R Q R P A T P	695	E T T H T D K V P G G E D K I N A F R	1435
NUCLEAR TARGETING SEQUENCE [---->		GGAACTGCAAAACAGAACTGGACCGAGCAAGTGAAGTGAAGTGAAGAGGAGGACCC	4560
AAAGAAAGCTGTGGGCGAGTCTCAGGTCAATTTAGTACAGGCGACGCAAACTCTCTCTG	2340	E T A K Q K L D P A A S V T G S K R H P	1455
K K P V G E V S N Q F S T G H A N S P C	715	AAAACTAAGGAAAGGCGCAACCCCTAGAAAGCTTGGCTGGCTGGAAGAGCTCTTCCA	4620
		K T K E K A Q P L E D L A G W K E L Q	1475
		[----> "Ki-67 MOTIF" N° 4 [---->	

# Figur 1 (Fortsetzung)

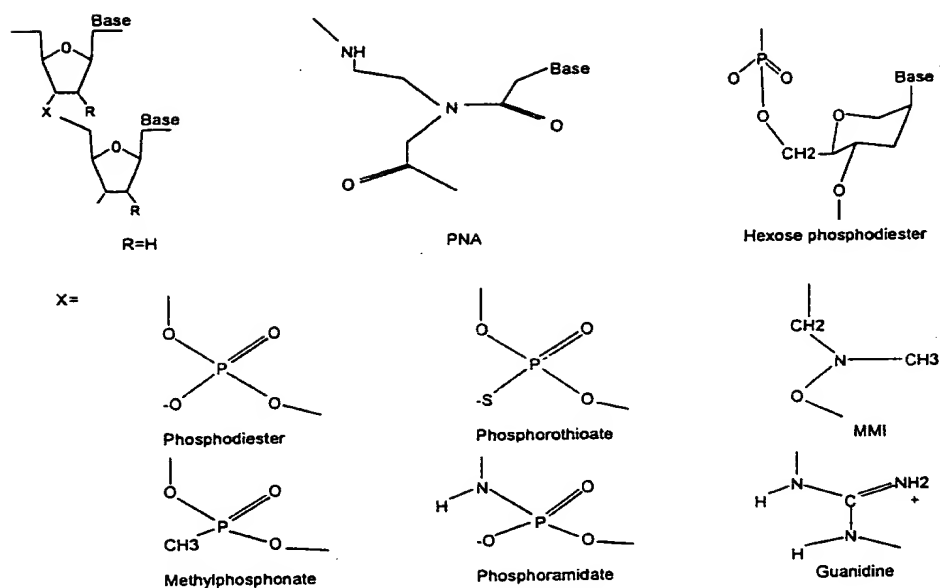
CACACAGTATGCTGACAAAGCCACGACTCAGGAGAAATACAAAAAGCTGCGAG	4680	AATACCAAAATAGCTGCGAGATCTCCACAGGAGCCAGCTGGGTACCCCAACAATCT	6900
T P V C T D E P T T H E R T K I A C N	1495	T T R I A C R S P O D D P V O T P T I F	2235
-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67		-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 11	
ATCACAAACAGACCTGAGACACCAAGCTCCAGCCAGCTCCAGAGAACTCT	4740	CAAGCCACAGCTTCAAGAGAGTCTCAGGAAAGCAGAGCTAGAGGAAGATCTTAGCACT	6940
S O P D P V D T P T S S K P O S E R S L	1515	K P Q S K R S L R K A D V E E S S L A L	2255
REPEAT" N° 5		-----] [-----] BIPARTITE NUCLEAR TARGETING	
CAGGAAAGTGGAGTGAAGAAGAAATCTTCGCACTCAGGAAACAGACCATCAGCAG	4800	CAGGAAACCAACCATCATAGTGAAGAAAGCTAGGACACCCAAACAGCAGGAGTGA	7020
R K V D V E E S P P A L E R T P S A G	1535	R K R T P S V G R A M D T P K P A G G D	2275
-----] [-----] BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE		-----] [-----] SEQUENCE	
CAAAAGCATGACACACCAACAGCAGTAACTGGTGAAGAAACATCTACGCAATTTAT	4860	TGAGAAAGACATGAAGACATTTATGGGAACTCCAGTCAGAGAAATGGACCTCCAGGAAA	7080
K A M H T C T P P A V S G E K N I Y A F M	1555	E K D M K A F M G T P V Q K L D L P G H	2295
GGAACTCCAGTGCAGAACTGAGCTGACAGAGAACTTAACTGGCAGAGAGACGGCT	4920	TTTACTGGCAGCAAAAGATGGCCAAACTCTTAAAGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGA	7140
G T P V Q K L D L T E M L T G S K R R L	1575	L P G S K R M P Q T P K E K A Q A L E D	2315
ACAACTCTTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGACCTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCT	4980	CTGGCTGGCTTCAAGAGCTCTTCCAGAGCAGGAGCTGACAGGCCAGCTCTATGA	7200
Q T P K E R A Q A L E D L A G F K E L F	1595	L A G F K E L F Q T P G T D K P T T D E	2335
-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 5		-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 11	
CCAGACACGAGGTACACTGAGGAATCAATGACTAACGATAAACTCCAAAGTACGCTG	5040	GAAGAACTACCAAAATAGCTTCCAAATCTCCAGAACAGAGCCAGTGGACACCCAGCAAG	7260
Q T R G H T E S M T N D K T A K V A C	1615	K T T K I A C K S P Q D P V D T P A S	2355
-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67		-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 12	
CAAACTCTTCAAGCAGACCAAGCAAAACCCAGCAAGCTCCAGGAGCTCCAGGCT	5100	CACAAAGCAAGGCCCAAGAGCAAACTCCAGGAAAGCAGAGCTAGAGCAAGAAATTTAGC	7320
R S Q Q P D L D K N P A S S K R R L K T	1635	T K Q R P K R M L R E A D V E E	2375
REPEAT" N° 6		-----] [-----] BIPARTITE NUCLEAR TARGETING	
ATCTCTGGGAAAGTGGCTGAAGAAAGAGCTCTTACGAGTGGCAGCTCAGCAGAC	5160	ACTCAGGAAACCAACCATCATCAGCAGGCAAGGCTGAGACACCCCAAGCAGAGTAAAG	7380
S L G K V G V K E E L L A V G K L T Q T	1655	L R K R T P S A G K A M D T P K P A V S	2395
ATCAGGAGAGCTACACACACACAGAGCCCAACAGGAGTGGTGAAGAGCTGAAGAG	5220	TGATGAGAAAGAAATATCAACACATTTGTGGAACTCCAGTGGCAGAACTGGACCTGAGG	7440
S G S T T H T H T E P T G D G K S M E A	1675	D E K H I N T F V E T P V Q K L D L G	2415
ATTATGAGGTCTCAAGAGAGTCTTAGACTCAGCAGAGCTTAACTGGCAGCAAGAG	5380	AAATTTACTGGCAGCAGAGAGCAGCCACAGACTCTTAAGGAAAAGCTGAGGCTCTAGA	7500
F M S E P Q I L D S A A S L T G S K R	1695	M L P G S E R Q P Q T P K E K A E A L E	2435
GCAGCTGAGAACTCTTAAGGAAAAGTCTGAAGTCCCTGAAGACCTGGCCGGCTCTATCGA	5340	GGACCTGGTGGCTTCAAGAACTCTTCCAGACACAGGCTCAGCTGAGGAACTCAATGAC	7560
Q L R T P K G K S E V P E D L A G F I E	1715	D L V G P K E L F Q T P G H T E S S M T	2455
CTCTTCCAGACACCAAGTCCAGACTAAGAACTAATGACTAATGAAAGAACTCAAGAGT	5400	TGATGAGAAAGTCCAGAGCAAGTATCTGTAATCTTCCAGAGCAGAGCTCTTAAAGCTC	7620
L P Q T P S M T R E S M T N E K T T K V	1735	D K I T E V S C K S P Q P E S P K T S	2475
-----] [-----] BEGIN OF		-----] [-----] REPEAT" N° 13	
ATCTTACAGAGCTTCCAGCCAGACACTAGTGGACACCCCAAGCAAGCTCCAGGAGCAGCC	5460	AAGAGCTTCAAGCAAGGCTCAAGATACCCCTGGTGAAGAGTGGACATGAAGAGAGGCC	7680
S Y R A S Q P D L V D T P T S S K P Q P	1755	R S S K Q R L K I P L V K V D M R E E P	2495
"Ki-67 REPEAT" N° 7			
CAAGAGAGTCTTCAAGAGCAGCAGACTGAAGAAGAAATTTAGCATTTAGGAAACAAAC	5520	CTTACAGCTCAGCAAGCTCAGCAGACATCAGGCGAGACTACCCAAACACACAGAGGCC	7740
K R S L R K A D A T E E E P L A F R K Q T	1775	L A V S E L T E T S G E T T Q T H T E	2515
GCCTACAGCAAGCAAGCTCAGCAGACCCAAACAGCAGTGGTGAAGAGAAAGACAT	5580	AAACAGGAGTAGTGAAGAGCTCAAGAGCTTCAAGAGCAGTCTCAAGAGCAGTCTGAGCCC	7800
P S A G K A M H T P K P A V G E E K D I	1795	T G D S K S I K A F K E S P K Q I L D P	2535
CAACAGCTTTTGGAACTCCAGTGCAGAACTGGCAGGCGAGGAAATTTAGCTGCGAG	5640	AGCAGCAAGTGTAACTGGTAGCAGGAGGCGAGCTGAGAACTGTGAAGGAAAAGGCCGCTGC	7860
G K L T P V Q K L D Q P G H L P G S	1815	A A S V T G S R R Q L R T R K E A R A	2555
CAATAGACGGCTTCAAACTCTTAAGGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAGAACTGAGCTGCT	5700	CTAGAGAGCTTGGTGGCTTCAAGAGCTCTTCTCAGCAGGAGCTCAGCTGAGAGAGTCT	7920
N R R L Q T R K E K A Q A L E L T G F T	1835	L E D L V D P K E L F P A S G H T E S	2575
-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 7		-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 13	
CAGAGAGCTTTCCAGACACCTGAGTAAACCCAGCAGCTGATGAGAAAGTACCAAA	5760	AATGACTATTGACAAAAGCAAAATCTTCCCTGCAATCTTCCCTCAGCAGAACTAACAGA	7980
R S L F O T P C T D N P T A D E K T R	1855	M T I D K N T P C K S P P P E L T D	2595
AAAAATATCTGCAAACTCTTCAAGTCAAGCAGCCAGGACCCCAACAAACCAAGAGA	5820	CAGTCCACAGCAGCAAGAGAGTGGCCCAAGAGCAGCTCCAGGAAAGAGTAAAGAGGGA	2615
K I L C K S P Q S D P A D T P T N T K Q	1875	T A T S T K R C P K T R P R K E V K E E	
OF "Ki-67 REPEAT" N° 8			
ACGGCCCAAGAGAGCTCAAGAAAGCAGAGCTGAGAGAGAAATTTAGCATTTAGGAA	5880	GCCTCAGCAGTGGAGGCTCAGGCAAACTCAGGCGCAAGGCAAGCAGCAGCAACAGAA	8100
R P E R S L K A D V E E E F L A F R K	1895	S A V E R L T Q T S G Q T C H T H K E	2635
ACTAACAGCTACAGCAGGCAAGCCATGACACGCTTAAAGCAGCAGTGGTGAAGAGAA	5940	ACCAGCAAGGCTGATGAGGCGTCAAGATTTAGAGCAAGCTGCAAGAGAAAGCAAA	8160
L T P S A G K A M H T P K A A V G E E K	1915	P A S G D E G I K V L K Q R A K K P M	2655
AGACATCAACACATTTCTGGGAGCTCCAGTGGAGAACTGACCTGCTAGGAAATTTACC	6000	CCCAGTAGAAGAGGAAACCCAGCAGGAGAGGCCAAGAGCAGCTTAAAGGAAAAGGCCCAAC	8220
D I M T F V G T P V E K L D L G N L P	1935	P V E E E P S R R R P R A P K E K A Q P	2675
TGGCAGCAAGAGAGGCCCAAGCTCTTAAGGAAAAGGCCAAGGCTCTAGAAGATCTGGC	6060	NUCLEAR TARGETING SEQUENCE	
G S K R A R P P Q T P K E K A L E D L A	1955	CTGGAGACCTGGCGCTTCCAGAGCAGCTCTTCAAGAGCTTCAAGAGCTTCAAGAGCT	8280
-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 8		-----] [-----] L E D L A G F T E L E S S G H T Q E S	2695
TGGCTTCAAGAGCTTCTTCCAGACACAGGCTCAGCTAGGAAATCAATGAGCTGACAA	6120	ACTGACTCTGGCAAGGCACTAAAACTCCCTGGCAATCTCCCTCAGTGAAGTGGTAGA	8340
G F K E L F Q T P G H T E S M T D D K	1975	L T A G K R A T K I P C R S P P L E V D	2715
-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 9		-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 15	
AATCAGAGAAATCTCTGCAAACTCTTCAAGCAGCAGCTGCAAGGCAAGCAAGCTC	6180	CACCACAGCAGCAGCAAGAGGCTATCTCAGGACAGCTGTCAGAGAGGTACAAAGTAAAGA	8400
I T E V S C K S P Q P P V K T P T S S	1995	T A S T K R R L R T R V Q K V Q V K E	2735
-----] [-----] "Ki-67 REPEAT" N° 9			
CAAGCAGCAGCTCAAGATATCTCTGGGAAAGTGGTGTGAAGAGAGGCTTCTACAGT	6240	AGAGCTTCAAGCAGTCAAGTTCACACAAACATCAGGAGAAACAGGATGACAGCAAGA	8460
K Q R L K I S L G K V G V K E E V L P V	2015	E P S A V K F T Q T S G E T T D A D K E	2755
CGCCAGCTACACAGAGCTCAGGAGAGGACACACAGAGACACAGAGAGAGCAGGAGA	6300	ACCAGCAGGTGAAGATAAGGCAATCAAGCACTTGAAGGAATCTGCAAAACAGAGACCGGC	8520
G K L T Q T S G T T Q T H R E T A G D	2035	P A G E D X G I K A L K E S A G T P A	2775
TGGAAAGAGCTCAAGCGTTTAAAGCAATCTGCAAGCAGATGCTGAGCCAGCAAACTA	6360	TCCAGCAGAGTGTAACTGGCAGCAGGAGAGGCCCAAGAGCAGCTCAGGAGAAAGTGCCTA	8580
G K S I K A F K E S A K Q M L D P A N Y	2055	P A A S V T G S R R R P R A P R E S A Q	2795
TGGAAGTGGAGTGGAGAGTGGCAAGAACACTTAAGGAAAGGCCCAATCACTAGAAGA	6420	AGCCATAGAAGAGCTAGCTGGCTTCAAGAGCAGCAGCAGGCTCAGCTGAGAGAACTAAT	8640
G T G M E R W P R T P K E E A Q S L E D	2075	A I E D L A G F K D P A A G H T E S M	2815
CTTGGCGGCTTCAAGAGCTTCTTCCAGACACAGGACCACTGAGGAAATCAACAACTGA	6480	GACTGATGACAAAGCACTAAATATCCCTGCAAACTATCAGCAGAACTAGAAGACACCCG	8700
L A G F K E L F Q T P D N T E E S T T D	2095	T D D K T T K I P C R S S P E L E D T A	2835
-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 10		-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 16	
TGACAAACTACCAAAATAGCTTCAAACTCTTCCAGCAGCAGCTAATGAGCAGCTCAAC	6540	AACAAGCTCAAGAGAGCGGCCAGGAGACGCTGCCCAGAGAGTGAAGTGAAGGAGGAGCT	8760
D K T T K I A C K S P P P E S M D T P T	2115	T S S K R R P R T R A Q K V E V E S E L	2855
-----] [-----] BEGIN OF "Ki-67 REPEAT" N° 10			
AAGCAGAGAGGCGGCCCAAAACCTTTGGGAAAGGATATAGTGAAGAGCTCTC	6600	GTAGCAGTGGCAAGCTCAGCAAACTCAGGCGAGCAGCAGCAGCAGCAAGAGGCC	8820
S T R R R P K T P L G K R D I V E E L S	2135	L A V G K L T Q T S G E T T H T D K E P	2875
AGCCCTGAGAGAGCTCAGCAGACACACAGAGCAAGTACAGGAGATGAGGATAA	6660	GGTAGGTGAGGCAAGGACAGCAAGCAATTAAGCAACTGCAAGGCGGAGGAGCTGGAGCG	8880
A L K Q L T Q T T H T D K V P G D E D K	2155	V G E G R G T K A F K Q P A K R N V D A	2895
AGCCATCAAGCTGTTAGGGAAGCTCAAGAAAGAGAGCTGAGCCAGCAGAGTGTAA	6720	AGAAGATGTAATGGCAGCAGGAGAGCAGCAGGAGCAGCTTAAAGGAAAAGGCCCAAGCCCT	8940
G I N V G K L D P A A S V T	2175	D V I G S R R Q P R A P R E K A Q D	2915
TGGTACCAAGAGGAGCCCAAGAGCTCTTAAGGAAAAGGCCCAAGCCCTTGAAGAGCTTGGC	6780	GGAGAGCTGGCAGCTTCAAGAGCTCTTCAAGAGCAGGCGCAGCTGAGGAAAGTGGC	9000
G S K R Q P R T P K G K A Q P L E D L A	2195	E D L A S P Q E L S Q T P G H T E L A	2935
-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 10		-----] [-----] "Ki-67 MOTIF" N° 16	
TGGCTTGAAGAGCTCTTCCAGACACAGTATGCACTGACAAAGCCAGCAGCTCAGAGAA	6840	AAATGGTGTCTGATAGCTTTCAAGGCTTCAAGAGCAAACTGACAGTGGAAAGCC	9060
G L K E L F Q T P V C T D K P T T H E R	2215	N G A A D S F T S A P R O T P D S G K P	2955
-----] [-----]		-----] [-----] END OF "Ki-67 REPEAT" N° 16	

# Figur 1 (Fortsetzung)

TCTAAAAATATCCAGAAGAGTTCTTCGGGGCCCTAAAGTAGAACCCGTGGGAGACGTGGT 9120  
 L K I S R R V L R A P K V E P V G D V V 2975  
 AAGCACCAGAGACCCTGTAAAAATCACAAGCAAAAGCAACACTTCCCTGCCCCCACTGCC 9180  
 S T R D P V K S Q S X S N T S L P P L P 2995  
 CTTCAAGAGGGGAGGTGGCAAGATGGAAGCGTCACGGGAACCAAGAGGCTCGCGTGCAT 9240  
 F K R G G G K D G S V T G T K R L R C N 3015  
 [----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE----]  
 GCCAGCACCAGAGAAATTTGGAGGAGCTGCCAGCCAGCAAGCAAGCAGAGGTTGCTCC 9300  
 P A P E E I V E S L P A S K K Q R V A P 3035  
 [----  
 CAGGGCAAGAGGCAAAATCATCCGAACCCGTGGTTCATCATGAAGAGAAGTTTGAAGACTTC 9360  
 R A R G E S S E P V V I M K R E L R T S 3055  
 [----] ATP/GTP-BINDING MOTIF A (P-LOOP)  
 TGCAAAAAGAAATGAACCTGGCGAAGAGCTGAACAGCAACGACATGAAACCAACAAAGA 9420  
 A K R I E P A E E L N S N D M K T N K E 3075  
 GGAACACAAATACAAAGACTCGGTCCCTGAAAATAAGGGAATATCCCTGCCCTCCAGACG 9480  
 E H K L Q D S V P E N K G I S L R S R R 3095  
 END OF THE LARGE EXON 13 ----]  
 CCAAGATAAGACTGAGGCGAGAACAGCAATAACTGAGGCTTTGTATTAGCAGAAAGAAT 9540  
 Q D K T E A E Q Q I T E V F V L A E R I 3115  
 AGAAATAAACAGAAATGAAAAAGAGCCCATGAAGACCTCCCCAGAGATGGACATTCAGAA 9600  
 E I N R N E K K P M K T S P S M D I Q N 3135  
 TCCAGATGATGGAGCCCGGAAACCCATACCTAGAGACAAAGTCACTGAGAACAAAAGGTG 9660  
 P D D G A R K P I P R D K V T E N K R C 3155  
 [----BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE----]  
 CTTGAGGCTCTGTAGACAGATGAGAGCTCCAGCCTAAGGTGGCAGAGGAGAGCGGAGG 9720  
 L R S A R Q N E S S Q P K V A E E S G G 3175  
 GCAGAGAGTGGCAAGGTTCTCATGCAGAAATCAGAAAGGGAAGGAGAGCAGGAAATTC 9780  
 Q K S A K V L M Q N Q K G K G E A G N S 3195  
 AGACTCCATGTGCTGAGATCAAGAAAGACAAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGGA 9840  
 D S M C L R S R K T K S Q P A A S T L E 3215  
 GAGCAAAATCTGTGCAGAGAGTAACGCCGAGTGTCAAGAGGTTGTCAGAAAAATCCAAAGAA 9900  
 S K S V Q R V T R S V K R C A E N P K K 3235  
 GGCTGAGGACAAATGTGTGTCAAGAAAAAACAACCCAGAGTCAATAGGACAGTGAAGA 9960  
 A E D N V C V K K I T T R ' S H R D S E D 3255  
 TATTGACAGAAAAATCGAACTGGGAAAAATATAATAAGTTAGTTTTGTGATAAGTTCT 10020  
 I 3256  
 AGTCGAGTTTGTGTCATAAATACAAAGTGAATTCGTAAAGTAAGGCTGTGAGTCTGCTTA 10080  
 AGGGAAGAAAAATTTGGATTGCTGGGCTGGAATCGGCTTCATAAACTCCACTGGGAGCA 10140  
 CTGCTGGGCTCTGTGAGTGAAGATAGTGAACACCGGGGGCTTTGTGAAGGAGTCTGGGC 10200  
 CAAGGTTTGGCTCAGCTTTGAGAGATGAAGCCTTGAGGCTGTGCACCAACCCACAGCCAC 10260  
 CCTACAGCAGCCTTAAGTGTGACACTTGGCCACACTGTGTCTGCTGTTGTTTGGCTATGTT 10320  
 CTCCAGGGCAGCGTGGCAGGAACAACTATCTGCTGTGTCACCAACTGAGCAGGCACTC 10380  
 GGTAAACACGAATGAATGGATAAGCGGCAGGATGAATGGAGCTTACAGAGATCTCTTC 10440  
 CAATGGCGGGGGCAATTTGGTCCCAATTAAGGCTATGGACATCTGCACAGGACAGCT 10500  
 CTATTTTGAATCTTTGCTCTTTCTTGAATAAAGTTTGTGCTTTGGAGAAATGACTGT 10560  
 GAGCAGATCTTTAGGGACCAAGAGTGCATTTCTTAAGAGTGAAGTCTGTGGCTTGCCTTG 10620  
 GTCTCTGGGAATACCTTTCTAAGTGGGTTGCTCTCACCTGAGACATCTCCACCCGCG 10680  
 GAATCTAGGGTTCACGGCTGTGGGCCATCAGGACCTCAAACTGGCTCTTAATCTCCAGC 10740  
 TTCTCTGTCATTGAAGCTTTCGGAAGTTTACTGGCTCTGCTCCCGCTGTTTTCTTTCTG 10800  
 ACTCTATCTGGCAGCCGATGCAACCCAGTACAGGAAGTACACCCAGTACTCTGTAAAGC 10860  
 ATCATCATCTCTGGAGAGACTGAGCACTCAGCACCTTACGCCAGGATTTCAGGATCGCTT 10920  
 CCTGTGAGCGGCTGCTCCGAAATCTCTTTGAAGCCAGACATCTTTCTCCAGCTTCA 10980  
 GACTTGTAGATATACTCGTTCATCTTCACTTACTTTTCACTTTGCCCTCTGTCTCTCT 11040  
 GTGTCTCCCAATCAGAGAAATAGCCGCCCATCCCCAGATCACTGTCTGGATTCTCTCC 11100  
 CATTACCCACCTTGCAGGTGAGGATGGTGCACAGCAGGAGTGTGCTGTCTCC 11160  
 CAAAATGTGCGCTGTGCGGGCAGTGCTGTCTCCAGGTTTGTCTCCGAGTCTGCG 11220  
 GAGGCCAGGTGAGATCAATAATATCTGCTGAATGAATGCAGAAATCTGCTACTGCT 11280  
 TGTACTATATTGGCTGCTGATAGGTTTCAAGGGGCAAGGCTATCTGATCTGAAGGGAGA 11340  
 ACAGGCTCTGAAGGCTACAGGATTTGCACCCAGGCCAGAACAGGGAGGTTTCAAGGA 11400  
 AGATGTGCTTACAGAGGCCACTTTGGAAGGTGTGAGGCATAAATGCTTCTTACGT 11460  
 AGGCCAACTCAAACTTTCAAGTAGGAATGTTGCTATGATCAAGTTGTTTCAACACTTTA 11520  
 GACTTAGTAGTAATATGAACCTCAGATAGAAAAATTCATCCAGCCATATGCTGTGGA 11580  
 GTGGAATATCTGTTTAGTAGAAAAATCTTTAGAGTTCAAGCTTCAACAGAAATCTTGC 11640  
 TGAAGTATGTGAGCAGCTTTTCTCACCTGGTAAAGTACAGTATTTCAAGAGCAGCTAAG 11700  
 GTGGGTTTCACTTTACAGGGCTGTTGATGATGGGTTAAAAATGTTCAITTAAGGGCTAC 11760  
 CCCCGGTTTAAATAGATGAACACCACTTCTACACACCCCTCTTGGTACTGGGGGAGGGA 11820  
 GAGATCTGACAAATCTGCCATTCCTCTAGGCTGACTGGATTGAGAACAAATACCCAC 11880  
 CATTTCCACCATGGTATGGTAACCTCTGAGCTTCAAGTTTCAAGTGAATTTCCATGT 11940  
 AATAGGACATTCCTAATAATACAGCTGTTTTTACTTTTTCGCTCCAGGGCTGTGC 12000  
 GATCTGTGCTCCCGAGCTCTCTTGGGCTTTTACACTAACTCTGTACTGATCTCTCT 12060  
 GCGCTTCCCTAGGCGAGCCCTCCAACTCAGCACCACTCTGCTGTTTCTCTCTGGA 12120  
 ACTTCTCCACCGCCCGCCCAAGATTAATTCATCCAGCTCTGAGCTCAGCTTAAGGGAGG 12180  
 CTCTCTGCTGTGGTCTCCCTACCCCTATGCTGCTCTCTCAGGCTGGGGCAGGTTCTTA 12240  
 GTTTCCTGGAATTTCTGTGCTTCTTGTAGCACGTAGTGTGTGAAACTAAGCCACT 12300  
 AATTGAGTTCTGCTGCTCTCTGCTGGGTTGTAAGTTTGTTCATTGATAGGGCCGACT 12360  
 GTATTCTGCTGCTATCTCCAGTGACCCAGCCAGGAGATGTCATAAAGTATGTG 12420  
 ATGAAATGCTCTT 12480

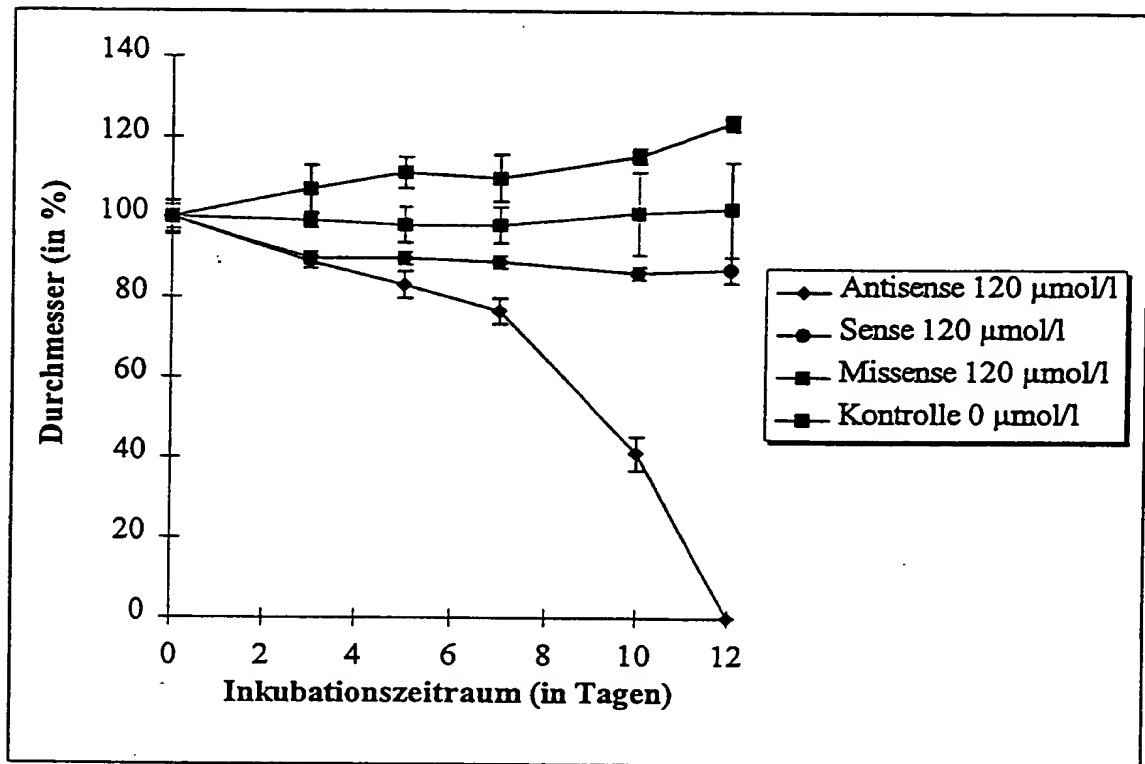
Figur 2

# Struktur zucker- und phosphatmodifizierter Oligonukleotide



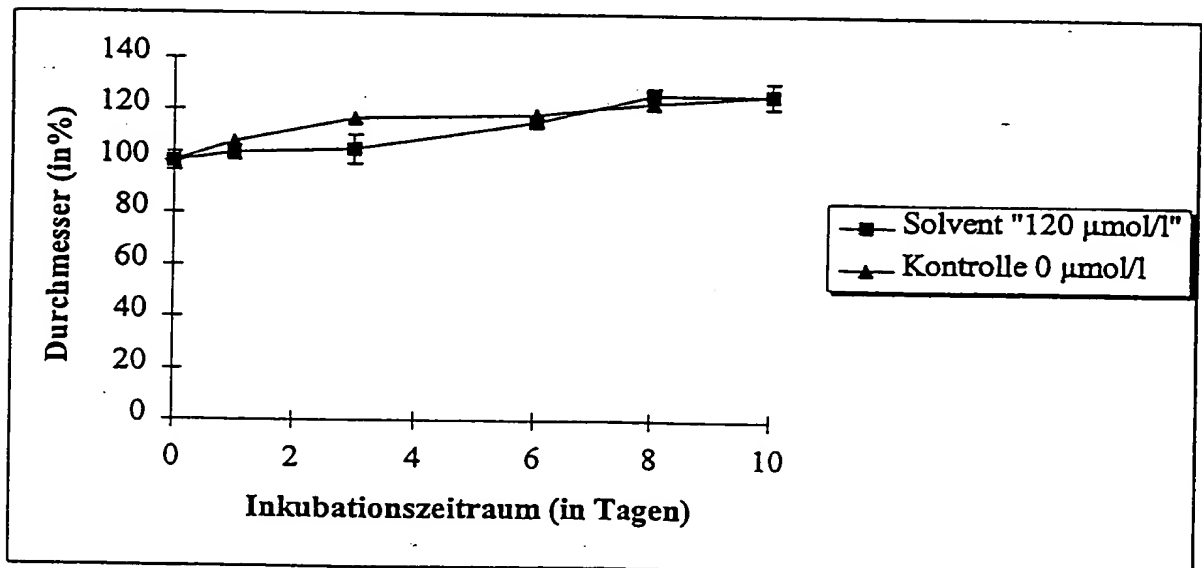
Figur 3

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen



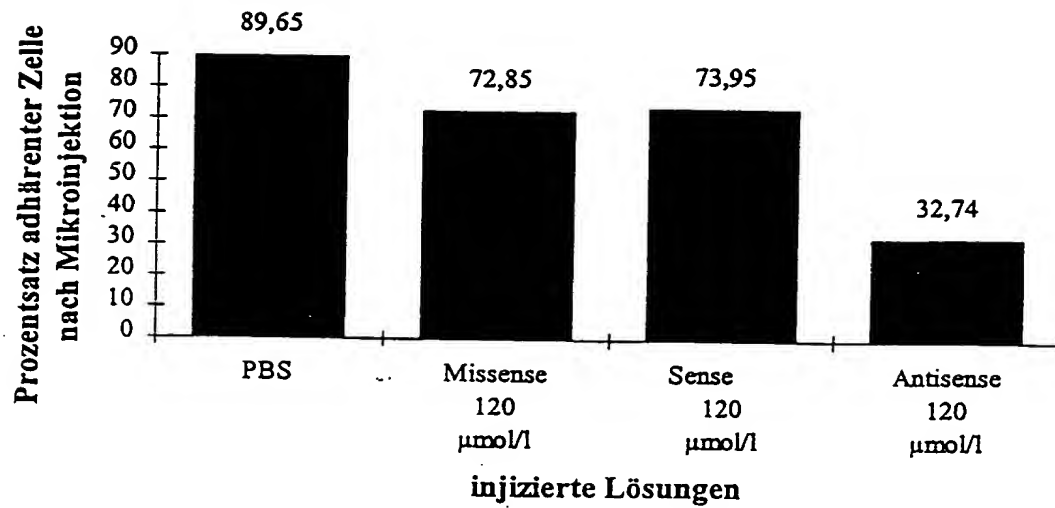
Figur 4

Einfluß des Lösungsmittels auf RT4 Zellen  
(Negativkontrolle)



Figur 5

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen  
bei Mikroinjektion



Figur 6

Einfluß von Oligonukleotiden auf J82 Zellen

